

Aus der Urologischen Klinik der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

DER OBERFLÄCHENZELLINDEX IM URETHRALABSTRICH

BEIM ÖSTROGENBEHANDELTEN PROSTATAKARZINOM

- Untersuchungen zur Frage der Korrelation mit
der therapeutischen Ansprechbarkeit -

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, den
Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

WOLFGANG FUNK

aus Bad Kreuznach

MAINZ 1975

Aus der Urologischen Klinik der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

DER OBERFLÄCHENZELLINDEX IM URETHRALABSTRICH
BEIM ÖSTROGENBEHANDELTEN PROSTATAKARZINOM

- Untersuchungen zur Frage der Korrelation mit
der therapeutischen Ansprechbarkeit -

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, den
Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

WOLFGANG FUNK

aus Bad Kreuznach

MAINZ 1975

Fachbereichsdekan : Professor Dr. LANGENDORF

Referent : Professor Dr. STOCKAMP

Korreferent : Professor Dr. ORESTANO



INHALT

I. THEORETISCHES

1. Einleitung	1
2. Aufgabenstellung	2
3. Methodik	3

II. EXPERIMENTELLE ARBEIT

4. Versuchsaufbau	4
5. Versuchsdurchführung	5
6. Datenauswertung	6

MEINER FRAU GEWIDMET

7.1.1. Versuchsaufbau	7
7.1.2. Versuchsdurchführung	7
7.1.3. Datenauswertung	7
7.2.1. Versuchsaufbau	8
7.2.2. Versuchsdurchführung	8
7.2.3. Datenauswertung	8
7.3.1. Versuchsaufbau	9
7.3.2. Versuchsdurchführung	9
7.3.3. Datenauswertung	9
7.4.1. Versuchsaufbau	10
7.4.2. Versuchsdurchführung	10
7.4.3. Datenauswertung	10
7.5.1. Versuchsaufbau	11
7.5.2. Versuchsdurchführung	11
7.5.3. Datenauswertung	11
7.6.1. Versuchsaufbau	12
7.6.2. Versuchsdurchführung	12
7.6.3. Datenauswertung	12



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554415_0074

INHALTSVERZEICHNIS

<u>A. EINLEITUNG</u>	1
1. Hormontherapie des Prostatakarzinoms	1
2. Therapiekontrolle	5
3. Arbeitshypothese	7
 <u>B. KLINISCHER TEIL</u>	 9
1. Material	9
2. Methodik	13
2.1. Untersuchungsmethodik	13
2.1.1. Oberflächenzellindex	13
2.1.2. Rektaler Tastbefund	14
2.1.3. Blasenentleerung	14
2.1.4. Tumorschmerz	14
2.1.5. Phosphatasenaktivität	15
2.1.6. Metastasen	15
2.2. Auswertungsmethodik	16
2.2.1. Anlegen von Verlaufsbögen	16
2.2.2. Auswertung der Kurven	16
2.2.3. Statistische Auswertung	18
3. Ergebnisse	19
3.1. Rektaler Tastbefund	19
3.2. Blasenentleerung	20
3.3. Tumorschmerz	21
3.4. Phosphatasen	22
3.5. Metastasierung	24

C. EXPERIMENTELLER TEIL

25

1. Material	25
2. Methode	26
2.1. Beschreibung der Methode	26
2.2. Rf-Werte	28
2.3. Eichkurven	29
2.4. Verlustbestimmung mittels H^3 -Testosteron	31
3. Ergebnisse	32

D. DISKUSSION

42

E. ZUSAMMENFASSUNG

47

F. ANHANG

49

G. LITERATURVERZEICHNIS

58

A. EINLEITUNG

1. Hormontherapie des Prostatakarzinoms

Für die Behandlung des Prostatakarzinoms stehen heute mehrere Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die sich nach dem Grad der Tumorausbreitung richten. Neben der Radikaloperation und der Bestrahlung ist die Therapie der Wahl auch heute noch die kontrase sexuelle Hormon -
behandlung.

Schon 1895 nahm WHITE eine Beziehung zwischen endokriner Hodenfunktion und Prostataentwicklung an und empfahl eine beidseitige Kastration bei Prostataadenomen. Eine endokrine Beeinflussung des Prostatakarzinoms wurde erstmals 1941 von HUGGINS vorgeschlagen. Seither wird versucht, die Testosteronproduktion, die das Tumorwachstum fördert, mittels Östrogenen und Antiandrogenen auszuschalten, die über einen Rückkoppelungsmechanismus in der Hypophyse wirken, oder die Testosteronbildungsstätten und die sie beeinflussenden Organe operativ zu entfernen (Orchiektomie, Adrenalektomie, Hypophysektomie).

Die radikale Prostatektomie hat eine 15-Jahres-Überlebensrate von über 40 % (JEWETT, 1968). Sie kommt jedoch nur bei Karzinomen in Frage, die auf die Prostata beschränkt bleiben (Stadium A u. B). Die große Mehrzahl der Fälle kommt erst im fortgeschrittenen, schon inoperablen Tumorstadium zur Diagnose. In diesen Fällen versucht man über

eine Senkung der Testosteronproduktion das Tumor- und Metastasenwachstum günstig zu beeinflussen , wobei neben der Östrogenmedikation möglichst gleichzeitig eine Orchiektomie durchgeführt wird , um die wichtigste Androgenproduktionsstätte auszuschalten. Mit dieser Kombination von Östrogengaben und Orchiektomie erzielten NESBIT & BAUM (1950) in ihrem Material die besten Resultate (5-Jahres-Überlebensrate 43,6 % bei Patienten ohne Metastasen ; 36,3 % im gesamten Patientengut). STAUBITZ et al. (1954) stellten eine 5-Jahres-Rate von 56,47 % fest , während von den unbehandelten Patienten nach 5 Jahren nur noch 10,81 % lebten.

Ö s t r o g e n e :

Ziel einer exogenen Zufuhr konjugierter Östrogene ist es , über einen Feed-Back-Mechanismus eine Hemmung der Testosteronproduktion zu erreichen. Das Testosteron stammt zu 80-90 % aus den LEYDIG'schen Zwischenzellen des Hodens und zu 10-20 % aus der Nebenniere (SCHMIDT , 1968). Gesteuert wird die Testosteronbildung von der Hypophyse durch das ICSH (Hoden) und das ACTH (Nebenniere). Ein erhöhter Testosteronspiegel im Blut hemmt die Bildung von ICSH ; die ACTH-Produktion wird über einen erhöhten Cortisolspiegel vermindert. In diesen Rückkoppelungsmechanismus greifen die Östrogene ein und wirken über Releasing Factors des Hypothalamus hemmend auf die ICSH-Bildung.

Eine therapeutische Variante stellt das Diäthylstilböstrol-diphosphat (HONVAN^R) dar , dem neben der Östrogenen auch

eine zytostatische Wirkung zugesprochen wird , weil in der Prostata durch die Phosphatasen der Ester gespalten wird , und so hier eine Anreicherung erzielt werden konnte (DRUCKREY & BROCK , 1960 u. 1961). Gute Erfolge zeigten sich auch bei alleiniger Östrogentherapie (CAROW 1954 ; CARROLL & BRENNAN 1954 u. 1958 ; DESBERG 1960 ; EMMETT et al. 1960 ; FERGUSON 1958 ; FRANKS 1958 ; UHLMANN 1957 ; WARLITZ 1959 ; WARNECKE 1957).

Belastet ist die Behandlung des Prostatakarzinoms mit Östrogenen durch zahlreiche z.T. unangenehme Nebenwirkungen : Wasser- und Natriumretention führen zu Herz-Kreislauf-Belastung ; cerebro-vaskuläre Schäden wie die erhöhte Thrombosegefahr ; Feminisierung mit Gynäkomastie ; Impotenz ; psychische Störungen (BLEULER 1964 ; PETERSEN 1965).

Die VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP berichtete 1967 über 2052 Patienten , die in 6 Gruppen entweder prostatektomiert , orchiectomiert oder nicht operiert wurden und außerdem täglich 5 mg Stilböstrol oder einen Placebo erhielten. In den 3 Gruppen ohne Östrogenbehandlung war die Anzahl der Patienten , die am Karzinom starben , höher , während kardiovaskuläre Todesursachen bei Patienten mit Östrogentherapie vorherrschten. Die Autoren schlagen deshalb vor, daß die Behandlung mit Östrogenen erst dann begonnen werden sollte , wenn der Tumor schon im fortgeschrittenen Stadium ist.

Nach GRAVHACK weist diese Studie jedoch einige schwache Stellen auf : so wurden z.B. Patienten weggelassen , wenn die Therapie wegen einer Verschlechterung des Zustandes geändert werden mußte : dies waren jedoch die Patienten mit einem progressivem Prostatakarzinom.

A n d e r e T h e r a p i e m ö g l i c h k e i t e n m i t H o r m o n e n :

Die Behandlung mit Antiandrogenen zeigt in Bezug auf die Ergebnisse keine Vorteile gegenüber den Östrogenen .

Allerdings fanden sich weniger Nebenwirkungen (KLOSTERHAUFEN 1972) .

Die Therapie mit Cortison und Progesteron hat sich nicht durchsetzen können.

Bis auf die Antiandrogene , die noch bei zu wenigen Patienten angewandt wurden , zeigen die anderen Hormone keine so gute Wirkung auf das Prostatakarzinom wie die Östrogene.

2. Therapiekontrolle

Das Ansprechen des Prostatakarzinoms auf die Behandlung wird üblicherweise an Hand des rektalen Tastbefundes , des radiologischen Metastasierungsbefundes , der tumorbedingten Schmerzen , der Blasenentleerungsstörung und der Phosphatasen kontrolliert.

1955 stellten REINHARDT et al. fest , daß sich die Urethralschleimhaut des Mannes im Laufe des Lebens in tumoraler Weise verändert. Dabei fanden sie eine Verschiebung des Epithels zugunsten der Oberflächenzellen bei Östrogenbehandelten Prostatakarzinompatienten , während jugendliche Zellformen , wie die Basalzellen , statistisch unterrepräsentiert waren. Diese Ausreifungstendenz eines Epithels unter Östrogenmedikation hatten schon 1939 PAPANICOLAOU et al. an der Vaginalschleimhaut festgestellt.

Erstmals benutzte ZINNER 1961 die Abstriche aus der Fossa navicularis urethrae dazu , die Östrogentherapie zu kontrollieren. Dadurch glaubte er , eine geeignete Methode gefunden zu haben , die Hemmung der körpereigenen Androgenproduktion festzustellen. Er empfahl , den Oberflächenzellindex (OZI = prozentualer Anteil der Oberflächenzellen im gesamten Zellmaterial des Urethralabstrichs) bei über 80 % einzustellen , weil dann ein günstiger Effekt auf das Tumorstadium festzustellen war.

BUCHBERGER & BAUCHWITZ (1963) zählten nur die Zellen mit pyknotischem Kern im Phasenkontrastmikroskop aus und betrachteten die Patienten mit einem karyopyknotischem Index (KPI = Anzahl der Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern in %) von 30-40 % als gut auf die Hormontherapie eingestellt.

In einer vergleichenden Studie über den OZI , den KPI und den Azidophilieindex (bei höheren Dosen von Östrogenen werden die Oberflächenzellen azidophil) erachteten GOTTHARDT & LINSTRÖM 1965 einen OZI von mindestens 60 % , einen Aziophilieindex von 50 % und einen KPI von mindestens 30 % für ausreichend , um einen klinischen Erfolg verzeichnen zu können.

Bei vielen Patienten gelingt es meist nicht , mit nur einem einzigen Präparat den OZI über 60 % ansteigen zu lassen , was auch nach ORESTANO (1971) einer ausreichenden Hormontherapie entspricht. Die Gabe eines zusätzlichen Östrogens , z.B. per os , läßt den OZI ansteigen.

3. Arbeitshypothese

Seit 1968 wird der OZI als Parameter zur Östrogendosierung bei Prostatakarzinompatienten in der Urologischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz angewandt.

Dabei wurde ein OZI von über 60 % als ausreichend erachtet. Mit größerem Patientengut zeigte es sich jedoch , daß nicht bei allen Patienten ein so als ausreichend erachteter OZI mit einer Besserung der klinischen Symptomatik einherging.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es , zu prüfen , ob der OZI tatsächlich ein verwertbarer Parameter für den klinischen Verlauf und für die Androgensuppression ist.

Im ersten Teil wird überprüft , ob der OZI in irgendeiner Verbindung mit dem klinischen Verlauf des Tumorstadiums steht. Dabei wird der OZI der Metastasierung , den tumorbedingten Schmerzen , den Blasenentleerungsstörungen , dem rektalen Tastbefund und den Phosphatasen gegenübergestellt.

Im zweiten Teil wird der OZI an Hand der Testosteronproduktion überprüft, Nach VAN DE WIELE et al. (1963) ist beim Mann die Testosteronproduktionsrate nur wenig höher als die Sekretionsrate (Produktionsrate = Summe des gesamten im Körper gebildeten Testosterons, einschließlich des aus anderen Hormonen metabolisierten Testosterons ; Sekretionsrate = in den endokrinen Organen gebildetes Testosteron). Daraus folgt , daß die im Urin gemessene

Testosteronmenge nur gering über der tatsächlichen Menge liegt (zit. nach SCHMIDT 1968). Betrachtet man die Testosteronmetaboliten Androsteron und Aetiocholanolon an kastrierten Patienten , so liegt hier der Anteil der Steroide , die aus dem Hoden stammen , nur bei 30 % , die restlichen 70 % sind aus der Nebenniere. Daraus folgt , daß die Bestimmung der Testosteronausscheidung ein genaueres Bild über die Testosteronbildung im Hoden vermittelt als die Messung der anderen Steroide.

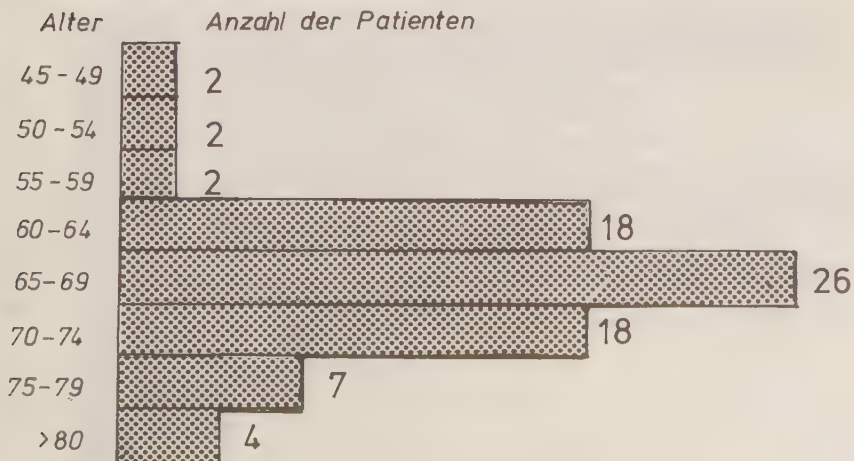
B. KLINISCHER TEIL

1. Material

In der folgenden klinisch-statistischen Analyse wurden 79 Patienten berücksichtigt , die in dem Zeitraum vom 1.1.1968 bis zum 1.4.1973 in der Urologischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz wegen eines Prostatakarzinoms behandelt wurden.

Die Untersuchung stützt sich auf die Auswertung der Krankengeschichten. Es wurden nur Patienten erfaßt , die mindestens 6 Monate unter laufender , d.h. wenigstens 4-wöchentlicher Kontrolle des OZI standen.

Zum Zeitpunkt der Diagnose betrug das durchschnittliche Lebensalter 67,6 Jahre , wobei der jüngste Patient 47 Jahre alt war , der älteste 88 Jahre. Abb.1 zeigt die Altersverteilung :



Bei der Erstuntersuchung wurden die Patienten nach dem rektalen Tastbefund in eine der vier Stadien A - D (BAILLAR et al. 1966 : FLOCKS 1969) eingeordnet.

Im Stadium A wird das Karzinom zufällig bei einer histologischen Untersuchung von Prostatagewebe entdeckt ; im Stadium B ist das Karzinom tastbar , aber noch auf die Prostata begrenzt : im Stadium C überschreitet es die Organengrenzen: im Stadium D sind Fernmetastasen vorhanden. Hiernach fand sich folgende Patientenverteilung :

Stadium	A	B	C	D	Summe
Patienten	0	26	31	22	79
in %	0	32,9	39,2	27,9	100

Bei 72 Patienten wurde ein- oder mehrfach eine transurethrale Stanzbiopsie der Prostata durchgeführt. Die histologische Untersuchung wurde vom Pathologischen Institut der Universität Mainz vorgenommen. Dabei wurden die Tumoren in die folgenden vier Grade eingeteilt (ORFESTANO 1971) :

Grad I : hellzelliges , gut differenziertes tubuläres Adenokarzinom

Grad II : hellzelliges Adenokarzinom mit unterschiedlichen Drüsendifferenzierungen und Metaplasien

Grad III : Adenokarzinom mit soliden Abschnitten

Grad IV : anaplastisches , solides Karzinom

Histologischer Grad	I	II	III	IV	Summe
Patienten	8	23	21	18	70
in %	10,1	29,1	26,6	22,8	88,6

70 Patienten konnten histologisch klassifiziert werden.

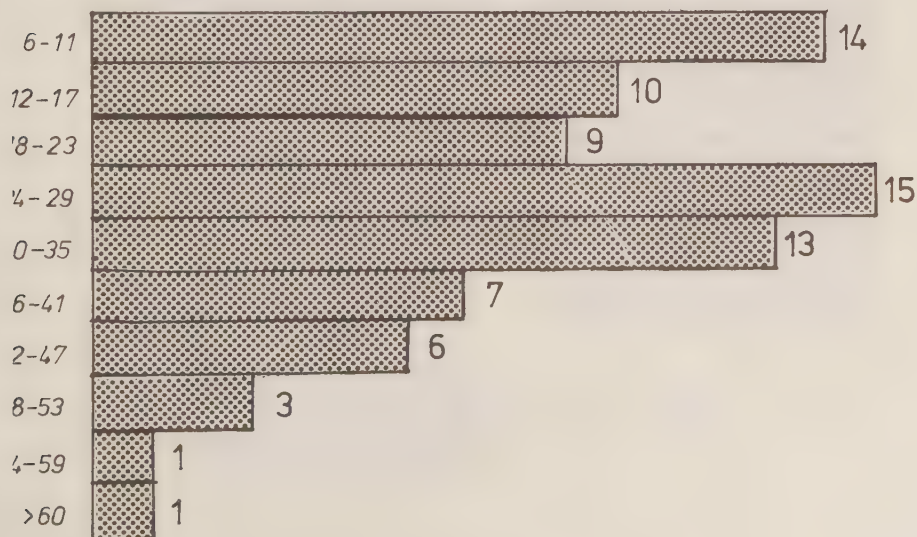
Bei zwei weiteren Patienten mit klinisch eindeutigen Prostatakarzinom war trotz mehrfacher histologischer Untersuchung ein eindeutiger Tumornachweis nicht möglich. Bei sieben Patienten war ein histologischer Untersuchungsbefund nicht auffindbar.

Die Behandlungsdauer betrug durchschnittlich 26,5 Monate.

Die kürzeste Behandlungsdauer lag bei 6 Monaten, die längste bei 84 Monaten.

Abb.2 : Behandlungsdauer

Dauer (Mon) Anzahl der Patienten



Die verschiedenen therapeutischen Maßnahmen gehen aus der folgenden Tabelle hervor :

<u>1. Östrogentherapie</u>	76
80 mg Polyöstradiolphosphat (ESTRADURIN ^R)	29
80 mg ESTRADURIN ^R + orales Östrogen	37
100 mg Östradiolundezylat (PROGYNON-DEPOT ^R)	10
<u>2. zusätzl. hormonell beeinflussende Therapie</u>	60
initialer HONVAN ^R -Stoß	15
Orchiektomie	15
HONVAN ^R -Stoß + Orchiektomie	30
<u>3. den Tumor direkt beeinflussende Therapie</u>	39
Radikale Prostatektomie	5
Bestrahlung	5
Transurethrale Resektion (TUR)	32

Als zusätzliches orales Östrogen wurden entweder 240-360 mg Diäthylstilböstroldiphosphat (HONVAN^R) oder 0,4-0,6 mg Äthinylöstradiol (PROGYNON M^R) täglich gegeben.

Zwei Patienten erhielten den HONVAN^R-Stoß erst im Laufe der normalen Östrogenmedikation. Eine Orchiektomie wurde bei 15 Patienten erst während der Östrogentherapie durchgeführt.

2. Methodik

2.1. Untersuchungsmethodik

2.1.1. Oberflächenzellindex OZI

Bei jeder Untersuchung der Patienten wurde aus der Fossa navicularis urethrae mit einem angefeuchteten Wattetupfer ein Harnröhrenabstrich entnommen , auf einem Objektträger abgerollt , fixiert und nach PAPANICOLAOU gefärbt.

Anschließend wurde das Präparat mikroskopisch ausgewertet, d.h, es wurden die Oberflächenzellen, die Intermediärzellen und die Basalzellen ausgezählt. Die unterschiedlichen Zelltypen sind auf den folgenden Bildern ersichtlich :

← Basalzellen

Intermediärzellen ↓

←Oberflächenzellen

2.1.2. Rektaler Tastbefund

Bei den 4-wöchentlichen Kontrolluntersuchungen wurde beim rektalen Tastbefund eine Konstanz durch nur 2 Untersucher erreicht. Eine gute bzw. schlechte therapeutische Beeinflussung wurde nach der Konsistenz und der Ausbreitung des Tumors beurteilt.

2.1.3. Blasenentleerung

Unter Blasenentleerungsstörungen wurden solche Befunde zusammengefaßt , die durch das Tumorwachstum und der damit verbundenen Harnröhrenobstruktion hervorgerufen wurden. Es muß jedoch berücksichtigt werden , daß meist mit dem Prostatakarzinom zusammen auch eine benigne Prostataadenombildung vorhanden ist , die unabhängig Harnabflußstörungen verursacht. Subjektive Äußerungen einer Blasenentleerungsstörung fanden sich als Pollakisurie , Nykturie und Abschwächung des Harnstrahls. Objektiv wurde der Restharn bestimmt. Eine Zunahme unter der Therapie wurde als Verschlechterung angesehen , ebenfalls die Notwendigkeit von wiederholten transurethralen Resektionen.

2.1.4. Tumorschmerz

Es wurden nur diejenigen Beschwerden in die Tabelle aufgenommen , die eindeutig auf eine lokale Infiltration des Tumors zu beziehen waren oder auf Fernmetastasen. Besonders typisch waren die von den Patienten als " Ischialgien " beschriebenen ziehenden Schmerzen , die vom Becken ausgingen.

2.1.5. Phosphatasenaktivität

Die alkalische Phosphatase zeigt die Aktivität der Osteoblasten an. So ist zu berücksichtigen , daß sie außer bei Prostatakarzinommetastasen auch bei anderen osteoplastischen Knochenmetastasen , M. PAGET , Osteomalazie , Ostitis fibrosa RECKLINGHAUSEN erhöht ist. Andererseits kann bei vorhandenen Knochenmetastasen die alkalische Phosphatase normal sein , wenn das Metastasenwachstum zum Stillstand gekommen ist. Weil im Prostatakarzinom und den Metastasen die saure Phosphatase vermehrt gefunden wurde , nahm man sie als Parameter zur ungefähren Bestimmung der Tumorgröße und der Ansprechbarkeit des Karzinoms auf Östrogene. Erst 1953 gelang es FISHMAN , die aus Erythrozyten , Thrombozyten und anderen Zellen stammende saure Phosphatase auszuschalten und nur die aus der Prostata mit Hilfe der Tartrathemmung zu bestimmen (zit. nach MARTZ , 1968). Warum jedoch ungefähr die Hälfte der metastasierenden Prostatakarzinome mit keiner Erhöhung der sauren Serumphosphatase einhergeht , ist nicht bekannt. In den Tabellen wurden nur die Patienten aufgenommen , bei denen die Phosphatasen im Laufe des Beobachtungszeitraumes einmal erhöht waren. Dabei wurde eine Abnahme der Werte als Besserung angesehen , gleich hohe und ansteigende Werte als Verschlechterung.

2.1.6. Metastasen

Als metastasierende Tumoren wurden nur solche Karzinome verstanden , bei denen die Metastasen durch radiologische Skelettaufnahmen , durch Lymphographie oder durch

histologische Untersuchung gesichert waren. Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase allein, die auch für eine Metastasierung spricht, wurde hier nicht berücksichtigt. Die therapeutische Beeinflußbarkeit der Metastasen wurde röntgenologisch kontrolliert.

2.2. Auswertungsmethodik

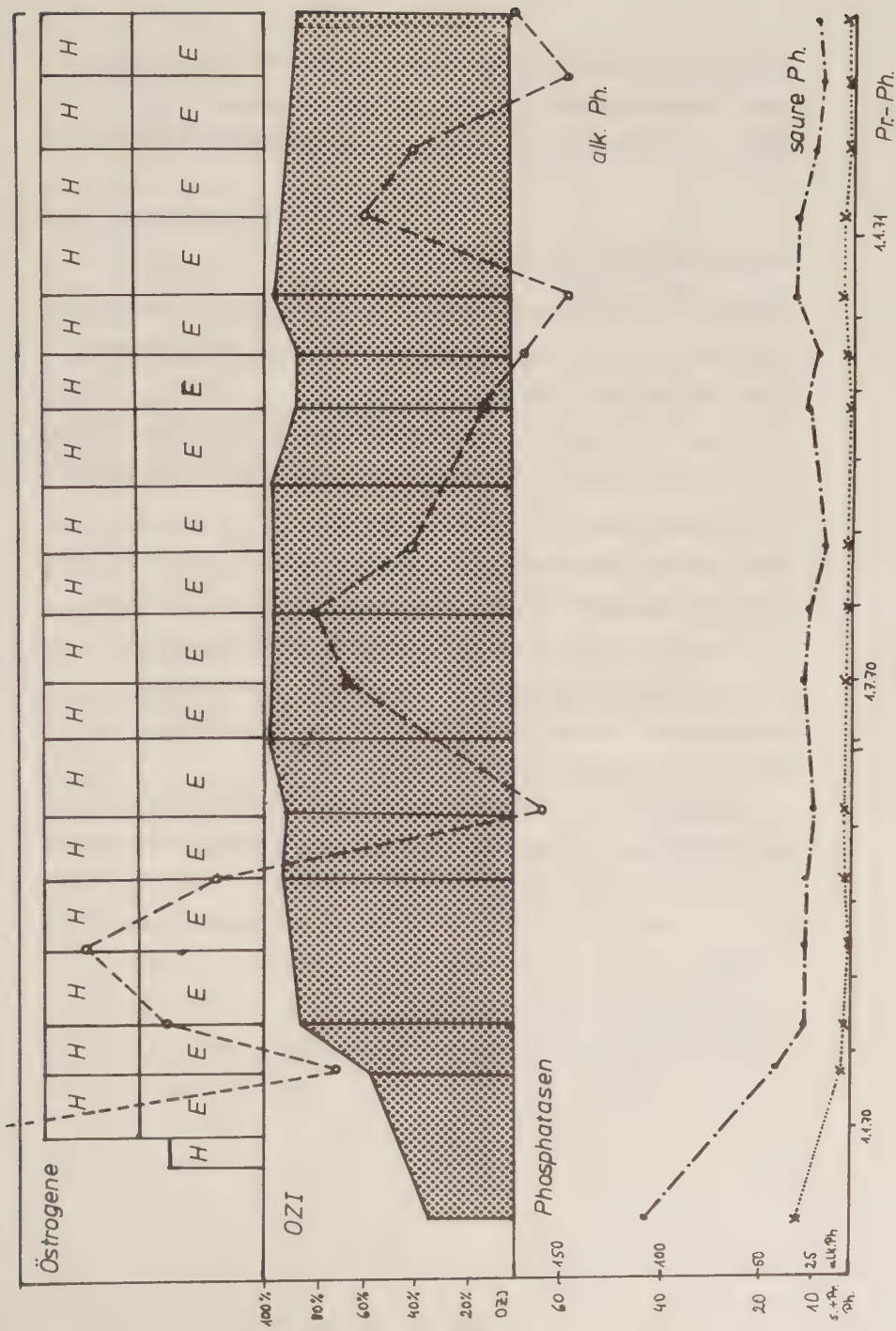
2.2.1. Anlegen von Verlaufsbögen

Aus den Krankengeschichten wurden die für diese Arbeit wichtigen Daten in Form eines Verlaufsbogens zusammengestellt. Daraus ist zu ersehen, wie sich OZI und Phosphatasen im Verlauf der Therapie verhielten. Ein typischer Verlauf wird auf der nächsten Seite wiedergegeben.

2.2.2. Auswertung der Kurven

Dadurch, daß die OZI-Werte in Form einer Verlaufskurve vorlagen, konnten die Patienten entsprechend dem Verhalten ihres OZI in eine der drei Gruppen (OZI > 80%; OZI 60-80%; OZI < 60%) eingeteilt werden. Außerdem wurde verglichen, wie sich der rektale Tastbefund, die Blasenentleerung, die tumorbedingten Schmerzen, die Phosphatasen und die Metastasen im Laufe der Behandlung verhielten. Diesen Parametern wurde der OZI gegenübergestellt.

Die Einstufung in die Gruppe mit einem OZI > 80% schließt nicht aus, daß zeitweilig der Wert niedriger war, jedoch war die überwiegende Anzahl der OZIs höher als 80%. Entsprechend war es bei einem niedrigen OZI. Unterlag der OZI



starken Schwankungen unter 60% und über 80%, so wurden diese Patienten in die Gruppe 60-80% genommen, weil doch die meisten Werte in diesem Bereich lagen.

2.2.3. Statistische Auswertung

Es wurden Tabellen angefertigt, in denen die Besserung oder Verschlechterung der Befunde einer der drei Gruppen >80%, 60-80% und <60% zugeteilt wurde.

Mittels der χ^2 -Methode (GEIGY-Tabellen) wurde ausgewertet, ob eine statistische Auffälligkeit ($p < 0,05$) oder sogar eine Signifikanz ($p < 0,01$) bestand.

Dabei wurden zuerst die drei Gruppen >80%, 60-80% und <60% nebeneinander ausgewertet, Dann wurden die Patienten mit einem OZI <80% zusammengefaßt und denen mit einem OZI >80% gegenübergestellt. Zum Schluß wurden alle Patienten mit einem OZI >60% mit denen, die einen OZI <60% aufwiesen, verglichen.

Es wurden also von jedem klinischen Parameter drei Möglichkeiten statistisch durchgerechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Rektaler Tastbefund

Tab.1 : rektaler Tastbefund - OZI

Tastbefund \ OZI	>80%	60-80%	< 60%	Summe
gleich + gebessert	13	19	21	53
verschlechtert	1	14	11	26
Summe	14	33	32	79

Es zeigt sich , daß der Tastbefund bei 2/3 der Patienten gleich blieb oder sich besserte . Das Verhältnis zwischen Patienten mit gleichem und gebessertem Tastbefund zu denen mit einem verschlechterten ist bei hohem OZI am günstigsten und bei den Patienten mit einem OZI zwischen 60 und 80 % am schlechtesten.

Bei der statistischen Überprüfung schnitt die Patientengruppe mit einem OZI >80 % auffällig ($p < 0,05$) besser ab als Patienten mit einem OZI < 80 % . Bei dem Vergleich aller drei Gruppen nebeneinander ergab sich keine Signifikanz und auch keine Auffälligkeit . Der χ^2 -Wert lag im Bereich von $p < 0,1$. Ebenfalls nicht auffällig war das Ergebnis der Überprüfung der Patienten mit einem OZI > 60 % und < 60 % .

3.2. Blasenentleerung

In der folgenden Tabelle wurden 76 der 79 Patienten erfaßt. Nicht berücksichtigt wurden 2 Dauerkatheterträger und ein zystektomierter Patient.

Von den Patienten , bei denen keine zunehmende Blasenentleerungsstörung vorlag oder eine solche sich unter der Therapie besserte , wurden 12 Patienten primär transurethral reseziert . Bei 10 Patienten , bei denen sich die Befunde trotz Östrogentherapie verschlechterten , wurde nur einmal eine TUR gemacht ; 8 weitere mußten 2 x operiert werden ; 2 Patienten sogar 3 x .

Tab.2 : Blasenentleerung - OZI

Blasenentleerung \ OZI	> 80%	60-80%	< 60%	Summe
keine Zunahme + gebessert	12	17	21	50
verschlechtert	1	15	10	26
Summe	13	32	31	76

In dieser Tabelle finden sich die besten Resultate bei einem OZI >80% . In allen drei Gruppen überwiegen die Patienten , bei denen sich unter der Therapie keine Zunahme oder eine Besserung der Blasenentleerungsstörung zeigte .

Bei der statistischen Überprüfung fand sich ein auffällig ($p < 0,05$) besseres Verhalten der Patienten mit einem OZI >80% zu denen mit einem OZI <80% . Auch bei der Auswertung aller 3 Gruppen nebeneinander war die Verteilung der Patienten in die 6 Untergruppen statistisch auffällig , während die dritte Überprüfung ohne ein relevantes Ergebnis blieb.

Das Verhalten der Patienten mit einem OZI >80% war besser als das der Patienten mit einem OZI <60%, die sich noch günstiger verhielten als die Patienten mit einem OZI zwischen 60 und 80%.

3.3. Tumorschmerz

34 Patienten hatten Schmerzen, die auf das Tumorwachstum zurückzuführen waren. Meist traten die Schmerzen zusammen mit gesicherten Fernmetastasen auf.

Tab.3 : tumorbedingte Schmerzen - OZI

Schmerzen \ OZI	>80%	60-80%	<60%	Summe
gebessert	1	3	1	5
nicht gebessert	5	14	10	29
Summe	6	17	11	34

Schon beim Betrachten der Tabelle ist ersichtlich , daß sich die Schmerzen nur bei einem kleinen Teil der Patienten besserten, und zwar unabhängig vom OZI.

Die statistische Überprüfung der Ergebnisse bestätigte das OZI-unabhängige Verhalten der Patienten hinsichtlich der Schmerzen, da sich in allen drei Auswertungen weder eine Auffälligkeit noch eine Signifikanz ergab.

3.4. Phosphatasen

Tab.4 : alkalische Phosphatase - OZI

Phosphatase \ OZI	> 80%	60-80%	< 60%	Summe
gebessert	4	2	1	7
nicht gebessert	1	5	7	13
Summe	5	7	8	20

Tab.5 : saure Phosphatase - OZI

Phosphatase \ OZI	> 80%	60-80%	< 60%	Summe
gebessert	5	6	2	13
nicht gebessert	2	5	5	12
Summe	7	11	7	25

Tab.6 : Prostataphosphatase - OZI

Phosphatase \ OZI	>80%	60-80%	<60%	Summe
gebessert	6	5	2	13
nicht gebessert	0	5	5	10
Summe	6	10	7	23

Hier geht aus allen drei Tabellen hervor , daß die Patienten mit einem hohen OZI den günstigeren Verlauf zeigten. Mit niedriger werdendem OZI wurden auch die Ergebnisse schlechter.

Bei der alkalischen Phosphatase fand sich bei der Überprüfung aller drei Gruppen nebeneinander ein statistisch auffälliges Verhalten. Dabei schnitten die Patienten mit einem OZI $>80\%$ gegenüber den Patienten mit einem OZI von $60-80\%$ besser ab und in noch stärkerem Maße gegenüber den Patienten mit einem OZI $<60\%$. Bei der Betrachtung der Patienten mit einem OZI $>80\%$ und $<80\%$ war deren Verteilung statistisch signifikant. Bei der Überprüfung der Patienten mit einem OZI $>60\%$ und $<60\%$ fand sich keine Auffälligkeit.

Die statistische Auswertung der sauren Phosphatase ergab in keiner der drei Überprüfungen eine Auffälligkeit oder Signifikanz.

Bei der Prostataphosphatase war das Ergebnis der Überprüfung aller drei Gruppen nebeneinander statistisch auffällig. Ebenfalls auffällig war das Verhalten der Patienten mit einem OZI über und unter 80% . Keine Auffälligkeit war bei der Auswertung der Patienten mit einem OZI über und unter 60% festzustellen.

Da jedoch mehr als 20% der Erwartungswerte unter 5 lagen, kann man den χ^2 -Test hier lediglich als Pilottest werten, so daß die Ergebnisse eine Tendenz zeigen, die durch ein größeres Patientengut bestätigt werden müßte.

3.5. Metastasierung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hatten 22 Patienten (27,9%) Metastasen. Bei 12 weiteren Patienten traten Metastasen im Laufe der Behandlung auf. Die Metastasierung betraf vor allem das Skelett ; bei drei Patienten waren die Lymphknoten und bei zweien die Lunge betroffen.

Tab.7 : Metastasierung (in Klammern die Anzahl der Patienten, bei denen die Metastasen später auftraten)

Metastasierung \ OZI	> 80%	60-80%	< 60%	Summe
gebessert + stationär	4	5	1	10
zugenommen bzw. unter der Therapie aufgetreten	3(0)	9(7)	12(5)	24
Summe	7	14	13	34

Bei fallendem OZI fand sich in dieser Tabelle auch eine Verschlechterung des Verhältnisses zwischen Patienten mit guter Beeinflussung und Patienten mit progredienten Metastasen.

Die Patienten mit einem OZI >60% schnitten besser ab als die mit einem OZI <60%. Der χ^2 -Test war statistisch auffällig ($p < 0,05$). Bei der Auswertung aller drei Gruppen nebeneinander und der Patienten mit einem OZI über und unter 80% ergaben keine statistische Auffälligkeit oder Signifikanz. Ihre χ^2 -Werte lagen im Bereich von $p < 0,1$.

C. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Material

Es wurde Testosteron , Androsteron , Aetiocholanolon und Dehydroepiandrosteron (DHEA) von insgesamt 33 Patienten im 24-Stunden-Urin bestimmt , die sich folgendermaßen aufgliederten :

Gruppe I : 10 Männer , 18-41 Jahre alt ($\bar{x}$ = 27,5 Jahre)

Gruppe II : 10 Männer , 54-78 Jahre alt ($\bar{x}$ = 69,2 Jahre)

Gruppe III : 13 Männer , 54-77 Jahre alt ($\bar{x}$ = 62,5 Jahre)

Die Probanden der Gruppe I waren entweder vollkommen gesund oder befanden sich wegen einer Krankheit in urologischer Behandlung , die weder Prostata noch Hodenfunktion betraf.

Die Mehrzahl der Patienten aus Gruppe II befand sich in stationärer Behandlung wegen eines benignen Prostataadenoms.

Gruppe III bestand ausschließlich aus Patienten , die wegen eines Prostatakarzinoms mit Östrogenen behandelt wurden.

Alle Patienten sammelten 24 Stunden lang Urin.

Unmittelbar im Anschluß an die Harnsammelperiode wurde bei allen Patienten ein Harnröhrenabstrich aus der Fossa navicularis urethrae entnommen und der OZI bestimmt.

2. Methode

2.1. Beschreibung der Methode

Die Harnsteroido wurden nach einer Methode bestimmt , die routinmäßig in der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie der Universitätsfrauenklinik in Mainz angewandt wird.

Sie besteht aus einer Dinitrophenylhydrazinreaktion mit Kieselgel-Chromatographie (TREIBER u. OERTEL , 1967) und einer anschließenden Chromatographie auf Polyamid (PENZES , MENZEL u. OERTEL , 1969) .

Dabei wurden 20 ml des 24-Stunden-Urins (bei Patienten der Gruppe I ; bei Gruppe II und III waren es 40 ml) mit Ammoniumsulfat (1) gesättigt , mit 1 bzw. 2 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert und anschließend mit 3x 1 Vol. Äthylacetat extrahiert. Die Essigsäureäthylesterfraktion wurde sofort mit ca. 0,2 bis 0,4 ml 25%igem Ammoniak neutralisiert und mit gereinigter Preßluft in einem Wasserbad von 37°C eingedampft. Die Wände der NS-14 Gläser wurden mit 2 ml Methanol abgespült und nochmals eingedampft. Der Rückstand wurde in 30 ml einer 1%igen Perchlorsäure (70%) in Diäthyläther gelöst, und die Proben wurden in ein Wasserbad von 37°C gegeben. Nach einem kurzen Aufkochen des Äthers wurden die Gläser mit Plastikstopfen verschlossen und für 24 Stunden bei 37°C stehen gelassen.

Nach Ablauf der Solvolyse wurden die Proben mit 10 ml 1 n NaOH extrahiert und die Proben nochmals mit 10 ml Aqua dest. gewaschen und eingedampft.

(1) : soweit nicht anders vermerkt , sind die Reagenzien von der Fa. MERCK, Darmstadt.

Der Rückstand wurde mit 0,1 ml 0,2%igem 2,4-Dinitrophenylhydrazin versetzt und bei 37°C eingedampft. Dann wurde 1 ml 0,03%ige Trichloressigsäure (99,6 %) in Benzol hinzugefügt und für 30 Minuten in ein Wasserbad von 37°C gestellt. Anschließend wurden die Proben eingedampft. Der Rückstand wurde mit 0,2 und 0,1 ml Chloroform auf eine 0,25 mm dicke Dünnschichtplatte Kieselgel F 254 (1) in einer 3 cm breiten Bande aufgetragen. Auf beiden Seiten wurden jeweils 5 µl Testosteron , Androsteron , Aetiocholanolon und Dehydroepiandrosteron (DHEA) als 2,4-Dinitrophenylhydrazone aufgetragen. Die Dünnschichtplatten wurden in dem System 94:6 Chloroform : Diexan entwickelt. Die entsprechenden Fraktionen wurden ausgekratzt und mit 9:1 Dichlormethan : Methanol eluiert und bei 37°C eingedampft.

Da sich Aetiocholanolon und Testosteron in diesem System nicht richtig trennen lassen , mußte eine zweite Dünnschichtchromatographie angeschlossen werden.

Die Rückstände wurden mit 0,2 und 0,1 ml Chloroform auf eine Polyamidplatte G 1600 (2) aufgetragen und mit Testsubstanzen im System 2:8 Trichloräthylen : Methanol laufen gelassen. Die Fraktionen wurden mit 9:1 Dichlormethan : Methanol eluiert und eingedampft . Der Rückstand wurde mit

(1) Fa. MERCK , Darmstadt

(2) Fa. SCHLEICHER & SCHÜLL , Dassel

3 ml Chloroform gelöst und in einem EPPENDORF - Photometer 1101 M (1) bei 368 nm gemessen.

Da in der bisherigen Literatur mit einem anderen Gerät photometriert und bei einer anderen Wellenlänge gemessen wurde , mußten neue Eichkurven für Testosteron und die anderen drei Hormone angelegt werden. Zusätzlich wurde eine Verlustbestimmung erforderlich.

2.2. Rf - Werte

Rf-Werte für das Laufmittel Chloroform : Dioxan 94 : 6

Testosteron	0,57
Androsteron	0,61
Aetiocholanolon	0,56
Dehydroepiandrosteron	0,49

Rf-Werte für das Laufmittel Methanol : Trichloräthylen 8 : 2

Testosteron	0,34
Androsteron	0,66
Aetiocholanolon	0,72
Dehydroepiandrosteron	0,42

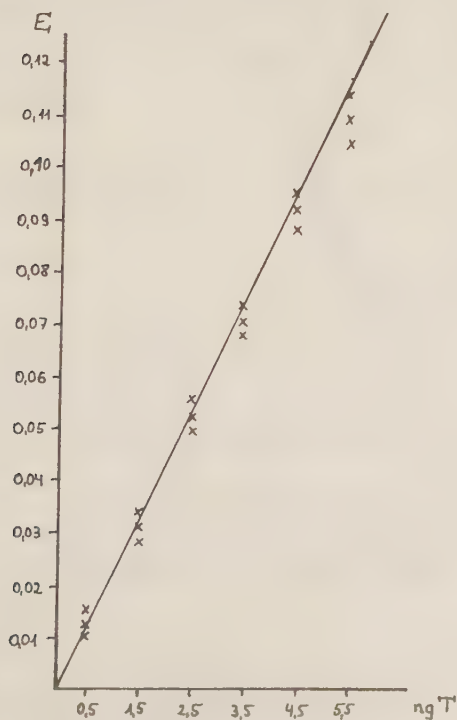
Bei diesen Tabellen ist zu berücksichtigen , daß die Substanzen als Steroid-2,4-Dinitrophenylhydrazone vorlagen.

2.3. Eichkurven

Eichkurve für Testosteron

Es wurden 3 x 6 Bestimmungen gemacht. Die Testosteronwerte wurden so gewählt, daß sie im Bereich der zu bestimmenden Mengen lagen.

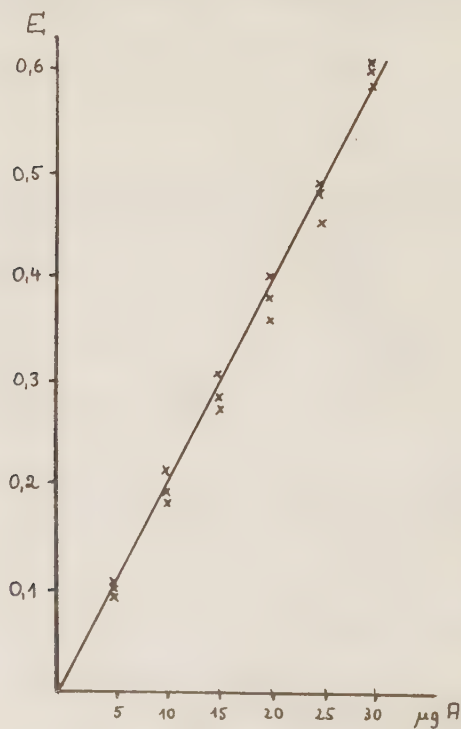
ng T	Extinktion		
0,5	0,015	0,011	0,012
1,5	0,031	0,034	0,029
2,5	0,049	0,055	0,052
3,5	0,068	0,070	0,074
4,5	0,092	0,095	0,088
5,5	0,105	0,114	0,110



Eichkurve für Androsteron

Diese Tabelle gilt außer für Androsteron auch für Aetio-
cholanolon und DHEA , die das gleiche Absorptionsmaximum
haben. Auch hier wurden 3 x 6 Werte aus dem wahrschein-
lichen Bereich gewählt.

$\mu\text{g A}$	Extinktion		
5	0,092	0,103	0,101
10	0,185	0,212	0,192
15	0,275	0,306	0,286
20	0,365	0,380	0,401
25	0,452	0,491	0,483
30	0,607	0,582	0,599



2.4. Verlustbestimmung mittels H^3 -Testosteron

Da bei der beschriebenen Methode mit größeren Hormonverlusten zu rechnen war , wurde eine Verlustbestimmung mit radioaktiv markiertem Testosteron (H^3 -Testosteron) durchgeführt. Dabei wurden 3 x 3 Proben wie normaler Urin behandelt und anschließend in einem Tri-Carb-Scintillation-Spectro-Photometer (1) die noch vorhandene Radioaktivität 30 sec. lang gemessen. Gleichzeitig wurden als Ausgangswerte noch unbehandelte H^3 -Testosteronmengen mitgemessen. Als Szintillationsflüssigkeit wurde Toluol mit einem Zusatz von Omnifluor (2) genommen und in Plastikgläser (1) gegeben , bevor die Messung im Tri-Carb-Scintillation-Spectro-Photometer vorgenommen wurde.

Ergebnisse (bereits in counts pro minute umgerechnet)

	0,1 μ Ci	0,2 μ Ci	0,3 μ Ci
Kontrollen :	64706 72640	143382 140420	214532 208784
Verlustbestimmung :	47422 45846 44202	84306 81916 82240	119400 116264 118742

Es wurden durchschnittlich 60,23% der ursprünglichen H^3 -Testosteronmengen gemessen.

Der Verlust lag also durchschnittlich bei 39,77 % .

(1) Fa. PACKARD , Niederlassung Frankfurt/Main

(2) Fa. NEN-CHEMICALS , Dreieichenhain bei Frankfurt/Main

3. Ergebnisse

Hormonbestimmung bei jungen Männern ($\mu\text{g}/24 \text{ h}$)

Pat	Alter	OZI	Testosteron	Androsteron	Aetiocholanolon	THFA
Kö	41 J	13%	236,8	2915,6	2732,9	2871,8
Sc	28 J	1%	81,2	3417,4	2830,7	1384,5
Fu	23 J	14%	153,2	2174,5	1093,7	1556,9
Kl	24 J	8%	137,0	2012,4	1327,8	939,3
Lu	24 J	12%	158,3	3006,2	2287,2	1486,1
Br	37 J	9%	133,5	2687,1	1609,9	2142,6
Bi	18 J	1%	127,7	3368,5	2179,6	311,4
Ho	21 J	2%	186,6	3643,8	4066,9	3761,2
Yo	28 J	7%	122,2	3271,7	2977,4	2433,7
Th	31 J	5%	136,5	2593,9	3072,6	3396,8
$\bar{x}$	27,5	7,2%	147,3	2909,1	2417,8	2028,4
s		4,9%	41,5	541,8	906,8	1096,9

Hormonbestimmung bei alten Männern (µg/24 h)

Pat.	Alter	OZI	Testosteron	Androsteron	Aetiocholanolon	DHEA
Ro	73 J	28 %	19,6	1306,4	2561,8	530,8
Fu	75 J	34 %	59,5	611,2	765,2	136,9
Me	65 J	16 %	60,4	411,7	1304,9	108,1
Ul	67 J	1 %	96,6	1060,2	1914,6	1008,7
Be	74 J	8 %	63,1	1801,3	1863,1	230,6
Za	68 J	8 %	31,3	752,7	1655,9	1215,9
Hi	54 J	21 %	39,9	298,5	363,4	498,2
Ri	66 J	9 %	66,2	2866,1	2476,2	2837,1
Hö	78 J	11 %	29,8	2250,5	1488,1	1716,2
Ha	72 J	36 %	60,3	1945,6	1656,1	1843,5
$\bar{x}$	69,2J	17,2%	52,7	1330,4	1604,9	1012,6
s		12,0%	22,7	858,8	682,5	897,4

Hormonbestimmung bei östrogentherapierten Patienten
(μg / 24 h)

Pat.	Alter	OZI	Testosteron	Androsteron	Aetiocholanolon	DHEA
Br	71 J	30 %	8,9	1537,1	1602,2	1462,0
Kn	62 J	88 %	20,4	990,7	951,1	888,8
Mü	67 J	89 %	3,8	615,7	795,4	495,4
Le	68 J	29 %	15,4	207,8	215,1	102,7
Ru	69 J	16 %	15,4	1356,8	1063,4	867,9
Hi	54 J	68 %	17,3	993,2	958,9	961,3
Fi	71 J	70 %	21,4	1635,9	1953,2	1242,9
Da	69 J	69 %	17,9	2507,5	2383,2	2057,1
Kn	62 J	91 %	30,6	1994,9	2195,6	1616,6
Me	68 J	87 %	21,7	1304,7	1143,6	285,9
Mü	67 J	89 %	14,8	1905,9	1394,4	1129,1
Ha	68 J	91 %	18,6	1930,0	2123,0	1767,9
Sc	77 J	81 %	12,5	1713,8	1061,9	1363,0
$\bar{x}$	62,5J	69,1%	16,8	1438,0	1372,3	1095,4
s		26,7%	6,5	622,6	640,3	576,7

In dem Kollektiv junger Männer fand sich ein OZI von durchschnittlich 7,2 % bei Schwankungen zwischen 1 % und 14 % ; bei alten Männern lag er zwischen 1 % und 36 % mit einem Durchschnittswert von 17,2 %. Der durchschnittliche OZI in der Gruppe mit östrogenbehandelten Patienten lag bei 69,1 % wobei die einzelnen Werte in einem Bereich zwischen 16 % und 91 % lagen.

Bei der statistischen Überprüfung der Ergebnisse nach WILCOXON für zwei Stichproben (siehe Anhang) ergab sich , daß der Anstieg des OZI von Gruppe I nach Gruppe II statistisch auffällig war , wie schon bei der Betrachtung der Zahlen deutlich wird ; zwischen Gruppe II und Gruppe III ist sogar ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen.

Die Testosteronausscheidung im 24-h-Urin , die bei den jungen Männern durchschnittlich $147 \mu\text{g} / 24 \text{ h}$ betrug , fiel im Alter um $2/3$ auf ca. $53 \mu\text{g} / 24 \text{ h}$ ab. Bei den östrogen-therapierten Patienten sank er noch einmal um $2/3$ auf durchschnittlich ca. $17 \mu\text{g} / 24 \text{ h}$. Dieses Verhalten war beide Male statistisch signifikant.

Die anderen drei Hormone zeigten ein ähnliches Verhalten . So sank die Ausscheidung im Alter beträchtlich : bei Androsteron von $2,9 \text{ mg} / 24 \text{ h}$ auf $1,3 \text{ mg} / 24 \text{ h}$; bei Aetiocholanolon von $2,4 \text{ mg} / 24 \text{ h}$ auf $1,6 \text{ mg} / 24 \text{ h}$ und bei DHEA von $2 \text{ mg} / 24 \text{ h}$ auf $1 \text{ mg} / 24 \text{ h}$. Die zusätzliche Östrogentherapie bei den Prostatakarzinompatienten führte jedoch nur zu einer minimalen Verschiebung der Durchschnittswerte :

bei Androsteron lag der Durchschnittswert sogar um 0,1 mg / 24 h höher , bei Aetiocholanolon um 0,3 mg / 24 h niedriger und bei DHEA fast gleich . So war die Verminderung der 24-h-Ausscheidung zwischen Gruppe I und Gruppe II bei Androsteron und Aetiocholanolon statistisch signifikant , bei DHEA auffällig. Zwischen Gruppe II und Gruppe III ergaben sich , wie schon aus der Abb. 3 (siehe Anhang) ersichtlich , weder statistische Auffälligkeiten noch Signifikanzen .

Bei der Prüfung des Korrelationskoeffizienten gegen 0 konnte in keinem Fall eine statistische Auffälligkeit verzeichnet werden (Siehe Abb.5-16 im Anhang).

Zur genaueren Differenzierung der Gruppe der östrogen-behandelten Patienten wurden drei Untergruppen gebildet , und zwar mit einem OZI < 60 % , einem OZI zwischen 60 und 80 % und einem OZI > 80 % .

Testosteron

Pat	OZI	Testosteron($\mu\text{g}/24 \text{ h}$)	OZI	Testosteron	
Br	30	8,9			
Le	29	15,4			
Ru	16	15,4			

$\bar{x}$:	25	13,2	$\bar{x}$:	47	16,0
s:	7,8	3,8	s:	24,6	4,2

Hi	68	17,3			
Fi	70	21,4			
Da	69	17,9			

$\bar{x}$:	69	18,9			
s:	1,0	2,2			

Kn	88	20,4	$\bar{x}$:	82,3	17,9
Mü	89	3,8	s:	9,6	6,9
Me	87	21,7			
Kn	91	30,6			
Ha	91	18,6			
Sc	81	12,5			
Mü	89	14,8			

$\bar{x}$:	88,0	17,5			
s:	3,4	8,4			

$\bar{x}$:	69,1	16,8			
s :	26,7	6,5			

Androsteron

Pat. Androsteron ($\mu\text{g}/24 \text{ h}$)

Br 1537,1

Le 207,8

Ru 1356,8

$\bar{x}$: 782,3

s: 812,5

$\bar{x}$: 1373,1

s : 759,6

Hi 993,2

Fi 1635,9

Da 2507,5

$\bar{x}$: 1712,2

s: 760,0

Kn 990,7

Mi 615,7

Me 1304,7

Kn 1994,9

Ha 1930,0

Sc 1713,8

Mü 1905,9

$\bar{x}$: 1559,2

s : 574,9

$\bar{x}$: 1493,7

s: 535,3

$\bar{x}$: 1438,0

s : 622,6

Aetiocholanolon

Pat. Aetiocholanolon ($\mu\text{g}/24 \text{ h}$)

Br	1602,2		
Le	215,1		
Ru	1063,4		

$\bar{x}$:	960,2	$\bar{x}$:	1362,7
s:	699,3	s:	776,8

Hi	958,9		
Fi	1953,2		
Da	2383,2		

$\bar{x}$:	1765,1		
s:	730,5		

Kn	951,1	$\bar{x}$:	1496,0
Mü	795,4	s:	603,5
Me	1143,6		
Kn	2195,6		
Ha	2123,0		
Sc	1061,9		
Mü	1394,4		

$\bar{x}$:	1380,7		
s:	562,8		

$\bar{x}$:	1372,3		
s :	640,3		

Dehydroepiandrosteron

Pat. Dehydroepiandrosteron ($\mu\text{g}/24 \text{ h}$)

Br 1462,0

Le 102,7

Ru 867,9

 $\bar{x}$: 810,9

s: 681,4

$\bar{x}$: 1115,7

s: 653,3

Hi 961,3

Fi 1242,9

Da 2057,1

 $\bar{x}$: 1420,4

s: 569,1

Kn 888,8

Mü 495,4

Me 285,9

Kn 1616,6

Ha 1767,9

Sc 1363,0

Mü 1129,1

 $\bar{x}$: 1078,1

s: 555,7

$\bar{x}$: 1180,8

s: 552,4

$\bar{x}$: 1095,4

s : 576,7

Innerhalb der Gruppe III war bei den Testosteronwerten zwischen den Patienten mit einem OZI > 80 % und einem OZI < 80 % sowohl bei Betrachtung der Zahlen (Durchschnittswerte 16,0 und 17,5 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) als auch statistisch kein Unterschied feststellbar. Die Durchschnittswerte der Untergruppen mit einem OZI > 60 % und < 60 % lagen etwas weiter auseinander (17,9 und 13,2 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) . Eine statistische Überprüfung verbot sich wegen der niedrigen Fallzahl der Patienten mit einem OZI < 60 % . Die Patienten mit einem OZI < 60 % zeigten auch durchschnittlich die niedrigsten Testosteronausscheidungswerte.

Bei den anderen drei Hormonen fanden sich beim Vergleich der Werte der Patienten mit einem OZI > 80 % und denen mit einem OZI < 80 % keine numerischen und statistischen Unterschiede . Die Durchschnittswerte bei einem OZI > 60 % im Vergleich zu einem OZI < 60 % zeigten eine größere Diskrepanz , jedoch waren die Schwankungen der Werte in den Gruppen sehr beträchtlich. Auch hier war wegen der niedrigen Fallzahl der Gruppe mit einem OZI < 60 % eine statistische Auswertung nicht durchführbar.

D. DISKUSSION

In der Literatur wurden unterschiedliche Angaben über die empfehlenswerte Höhe des OZI zur optimalen Einstellung von Prostatakarzinompatienten auf eine Östrogentherapie gemacht : ZINNER fand einen OZI $> 80\%$ erforderlich ; GOTTHARDT & LINSTRÖM und ORESTANO schlugen einen OZI von mindestens 60% vor . In diesen Arbeiten wurden jedoch meist nur Eindrücke aus Verlaufsbeobachtungen von Patienten wiedergegeben und dabei von keinem größeren Patientenmaterial ausgegangen. Eine exakte statistische Auswertung von Behandlungsergebnissen wurde dagegen nicht vorgenommen .

Bei den eigenen Untersuchungen zum Verlauf von 79 östrogenbehandelten Patienten mit Prostatakarzinom zeigte sich bei verschiedenen klinischen Parametern ein uneinheitliches Bild hinsichtlich therapeutischer Beeinflussbarkeit und Veränderung des OZI.

Tumorstillstand bzw. Rückbildung wurden statistisch auffällig häufiger bei einem hohen OZI erreicht , und zwar nur bei Werten $> 80\%$. Das gleiche Verhalten zeigte sich hinsichtlich der Beeinflussung von Blasenentleerungsstörungen durch die Östrogentherapie. Hier ist allerdings zu bemerken , daß Östrogene auch bei Vorliegen eines Prostataadenoms durch Tonisierung der Blasenmuskulatur (FEUSTEL 1969 , REIFFERSCHIED 1970) zu einer Verbesserung der Harnentleerungsstörung führen können. Pathologische Phosphatasewerte , die in einem engen Zusammenhang zur Metastasierung stehen ,

wurden wiederum nur bei Patienten mit einem OZI > 80 % statistisch auffällig günstiger gegenüber den Kollektiven mit niedrigerem OZI beeinflußt. Dies betrifft sowohl das Verhalten der alkalischen, wie auch der Prostataphosphatase, wohingegen bei der unspezifischen sauren Phosphatase kein statistisch auffälliger Unterschied zwischen entsprechenden OZI-Gruppen zu finden war. Allerdings sind die statistisch überprüften Aussagen bezüglich der Phosphatasen lediglich als Hypothese zu werten, da bei diesem Parameter ein zu kleines Material vorhanden war.

Hinsichtlich der Metastasierungsbeeinflussung zeigte sich, daß ebenfalls ein statistisch auffälliger Zusammenhang mit der Höhe des OZI bestand. Im Gegensatz zu den bereits genannten Parametern lag die Grenze, unter der sich die Therapieversager häuften, bei 60 %.

Der subjektive Befund der metastasenbedingten Schmerzen blieb dagegen bei der statistischen Auswertung ohne ein eindeutiges Ergebnis im Sinne einer Auffälligkeit oder Signifikanz.

Somit war bei 3 Parametern die Grenze des OZI, über der sich die Befunde besserten, bei 80 % zu ziehen; bei einem anderen Parameter bei 60 %; der fünfte klinische Parameter zeigte keine statistisch relevanten Ergebnisse.

Bemerkenswert war bei der lokalen Tumorausbreitung, der Blasenentleerung und dem Tumorschmerz, daß die schlechtesten Ergebnisse bei einem OZI von 60 - 80 % erzielt wurden, und die Resultate bei einem OZI < 60% sich wieder besserten. Es konnte daher keine lineare Beziehung zwischen der Höhe des OZI und dem klinischen Verlauf unter der Östrogentherapie gefunden werden.

Trotz des besseren Abschneidens von Patienten , bei denen durch die Östrogentherapie ein OZI oberhalb der willkürlich festgesetzten Grenze von 80 % erreicht wurde , kann von dieser Kontrollmethode allein auf Grund dieser klinischen Analyse keine ausreichende Aussagekraft angenommen werden. Es wurde daher geprüft , ob eine Beziehung zwischen dem therapeutischen Wirkungsprinzip - Senkung der Testosteronproduktion - und OZI nachweisbar ist.

Die von uns gefundenen Harntestosteronwerte bei unbehandelten Männern lagen im Bereich der von VERMPULLEN (1966), TAMM et al. (1966) und ROSNER et al. (1965) publizierten Werte. Dies betraf sowohl das Absinken der Testosteronausscheidung im Alter , als auch die Schwankungsbreite innerhalb der einzelnen Altersgruppierungen. Andere Autoren (CAMACHO & MIGRON 1963 ; SCHUBERT & FRANKENBERG 1964 ; MORER-FARGAS & NOWAKOWSKY 1965 ; PANICUCCI 1966 ; VAN DER MOLEN et al. 1966 ; VESTERGAARD et al. 1966 ; ISMAIL & HARKNESS 1966) fanden bei ihren Untersuchungen niedrigere Werte der 24-Stunden-Ausscheidung von Testosteron im Urin.

Bei den anderen drei Hormonen lagen die 24-Stunden-Werte leicht unter den Ergebnissen von TREIBER & OERTEL (1967) , die jedoch nur fünf männliche Patienten gemessen hatten. Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen stimmten mit den von TAMM et al. (1966) , PANICUCCI (1966) , FEHER (1966) und MARTIN & HAMMANN (1966) publizierten Werten relativ gut überein.

Erwartungsgemäß lag die Testosteronausscheidung bei den jungen Männern mit durchschnittlich $147,3 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ bei einer Streubreite von $81,2$ bis $236,8 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ am höchsten und sank statistisch signifikant um über 60% bei den älteren Männern ab, deren Testosteronwerte zwischen $19,6$ und $96,6 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ bei durchschnittlich $52,7 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ lagen. Durch die Östrogentherapie sank der Testosteronspiegel um weitere $2/3$ auf nunmehr durchschnittlich $16,8 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ (Streubreite $3,8 - 30,6 \mu\text{g}/24 \text{ h}$).

Testosteronbestimmungen im Urin bei östrogentherapierten Prostatakarzinompatienten wurden, soweit bekannt, bisher noch nicht durchgeführt.

Der OZI lag in der Gruppe I in einem Bereich von 1% bis 14% bei einem Mittelwert von $7,2\%$. Er stieg statistisch auffällig bei den älteren Männern auf durchschnittlich $17,2\%$ an. Die Werte schwankten zwischen 1% und 34% . Die Östrogentherapie in der Gruppe III führte zu einem statistisch signifikanten Anstieg um etwa das Vierfache auf einen Durchschnittswert von $69,1\%$. Die Schwankungsbreite war hierbei am größten. Es fanden sich OZI-Werte zwischen 16% und 91% .

Eine Korrelation zwischen der Höhe des OZI und der Testosteronausscheidung ließ sich jedoch in keiner der drei Gruppen feststellen. Innerhalb der Gruppe III war kein OZI-abhängiger Unterschied in der Testosteronausscheidung nachzuweisen; im Gegenteil: entgegen der Erwartung lagen die Werte bei Patienten mit einem OZI $< 60\%$ mit unter den niedrigsten.

Bei den anderen 3 Hormonen sanken die Werte beim Vergleich von jungen und alten Patienten deutlich um ungefähr die Hälfte ab. Dieses Verhalten war bei Androsteron und Aetiocholanolon statistisch signifikant, bei Dehydroepiandrosteron auffällig.

Durch die Östrogentherapie war keine weitere Verminderung der Hormonausscheidung festzustellen. Wie schon beim Testosteron fand sich auch hier keine Korrelation zwischen OZI und Hormonausscheidung.

Obwohl die Östrogentherapie den OZI ansteigen ließ und zu einem hochgradigen Absinken der Testosteronausscheidung führte, zeigte sich zwischen den beiden Folgen kein Zusammenhang, somit ein voneinander unabhängiges Verhalten, was zumindest theoretisch den OZI als Indikator für eine suffiziente kontrasexuelle Therapie mit Östrogenen disqualifiziert. Dies gilt trotz der klinischen Beobachtung, daß die Patienten mit einem OZI > 80% bei allen klinischen Parametern die günstigsten Resultate hatten. Da unterhalb dieser OZI-Grenze der Behandlungsverlauf aber keinen Unterschied zwischen mittelhohen und niedrigen Werten zeigte und, wie nachgewiesen, insgesamt kein Unterschied in der erreichten Androgensuppression bestand, muß der Wert des OZI als Parameter zur Kontrolle der Östrogendosierung angezweifelt werden. Das gleiche trifft auch auf die prognostische Bedeutung des OZI zu, da unterschiedlich bei einzelnen Parametern auch bei niedrigem OZI gute Verläufe vorhanden waren. Es wäre daher ein ungerechtfertigtes Risiko, wegen der erhöhten Gefahr kardiovaskulärer Komplikationen die Östrogendosis zu erhöhen, bis der OZI höher als 80% ist.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht , ob der Oberflächenzellindex des Urethralabstrichs ein geeigneter Parameter zur Kontrolle der Östrogendosierung bei Prostatakarzinompatienten ist . Verschiedene Autoren hielten eine Höhe des einzustellenden OZI von 60 % , andere von 80 % für erforderlich .

Im ersten Teil der Arbeit wurde der OZI mit dem klinischen Verlauf des Tumors unter Östrogenbehandlung an Hand verschiedener Parameter (rektaler Tastbefund , Metastasierung , Tumorschmerz , Blasenentleerung und Serumphosphatasen) verglichen. Dabei zeigte es sich, daß die besten Therapieresultate bei einem OZI > 80 % erzielt wurden. Eine eindeutige Beurteilung unterhalb der Grenze von 80 % war nicht möglich , da manchmal die Gruppe mit einem OZI zwischen 60 und 80 % gegenüber der Gruppe mit einem OZI < 60 % besser abschnitt ; bei anderen Parametern war es umgekehrt . Eine Beziehung zwischen OZI-Abfall und Verschlechterung der Befunde bestand nicht .

Im zweiten Teil wurde überprüft, ob zwischen den beiden Östrogenwirkungen OZI-Anstieg und Androgensuppression eine statistisch nachweisbare Korrelation vorhanden ist. Mittels Dünnschichtchromatographie wurde im 24-h-Urin die Testosteron-, Androsteron-, Aetiocholanolon- und Dehydroepiandrosteronausscheidung bestimmt. Bei der Gegenüberstellung mit dem jeweiligen OZI zeigte sich keine statistisch nachweisbare Korrelation. Im Alter und besonders unter Östrogengaben sank der

Testosteronspiegel , während der OZI anstieg ; eine Beziehung zwischen der Höhe der Testosteronausscheidung und dem OZI konnte jedoch in keiner Weise nachgewiesen werden.

Da keine Beziehung zwischen der Höhe des OZI und der Hormonausscheidung nachweisbar ist und eine solche zum klinischen Verlauf ebenfalls nicht eindeutig gesichert werden konnte , muß der OZI als Parameter zur optimalen Östrogendosierung bei Prostatakarzinompatienten als kaum geeignet angesehen werden .

F. ANHANG

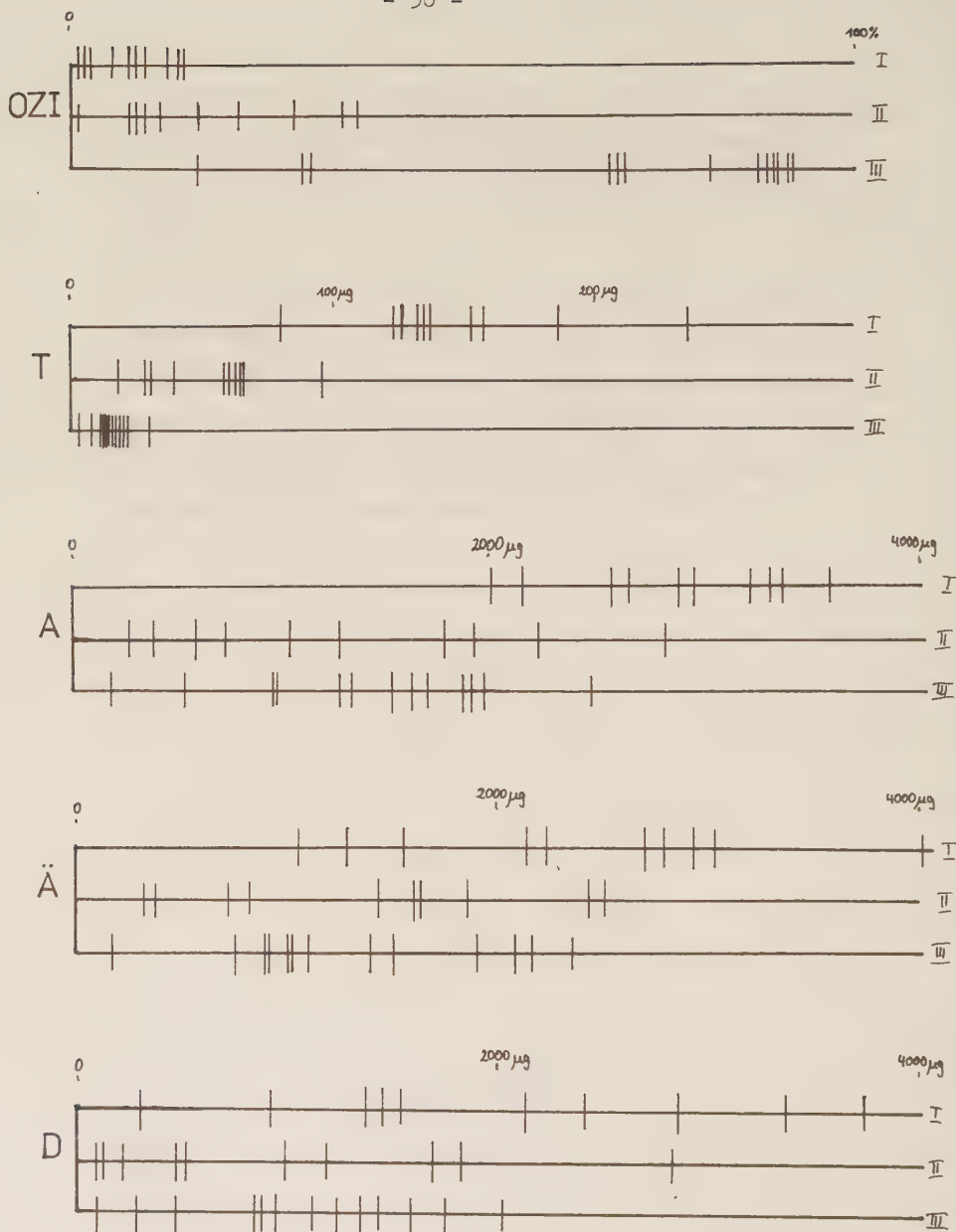


Abb. 3 Verteilungen der Untersuchungsgrößen für junge (I) ,
alte ohne Östrogenbehandlung (II) und alte Männer mit
Östrogenbehandlung (III)

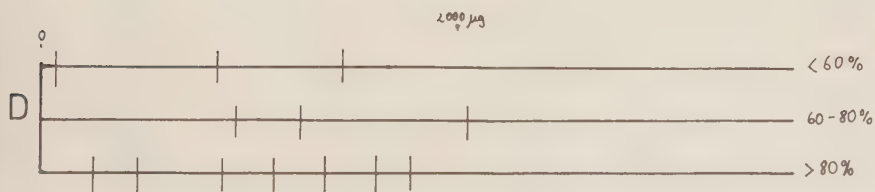
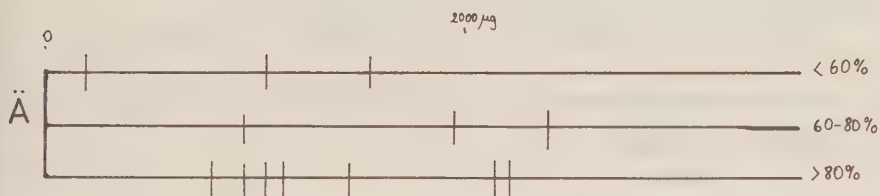
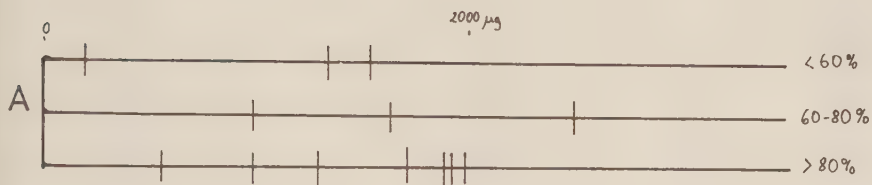
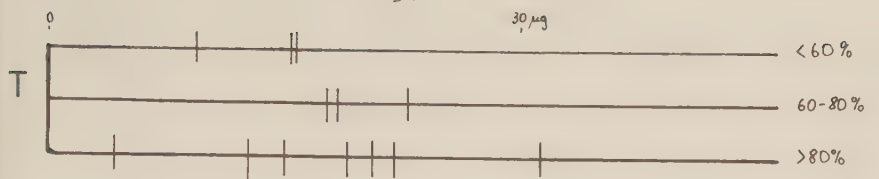


Abb.4 Verteilungen der Untersuchungsgrößen bei alten Männern mit Östrogenbehandlung unterteilt nach OZI - Höhe

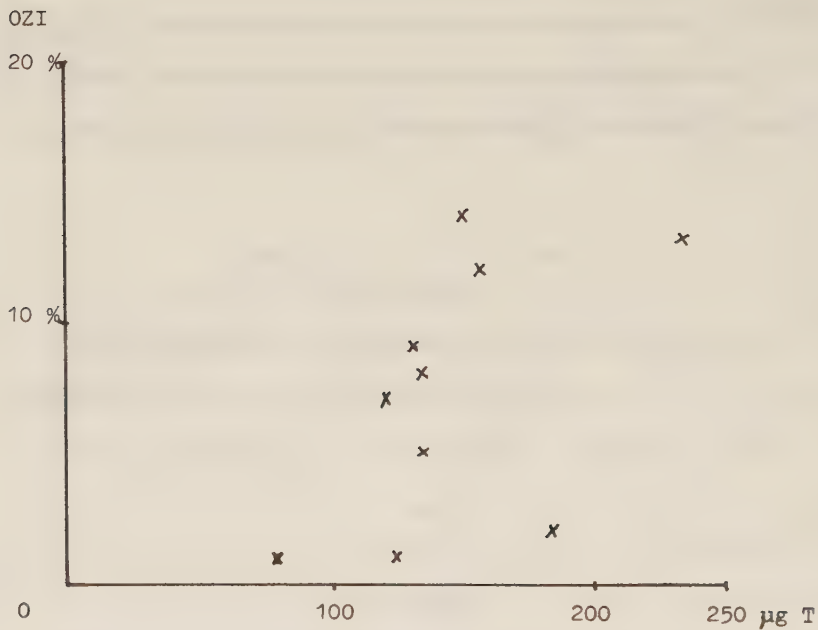


Abb.5 Korrelationsdiagramm von OZI und Testosteron bei jungen Männern (Gruppe I)

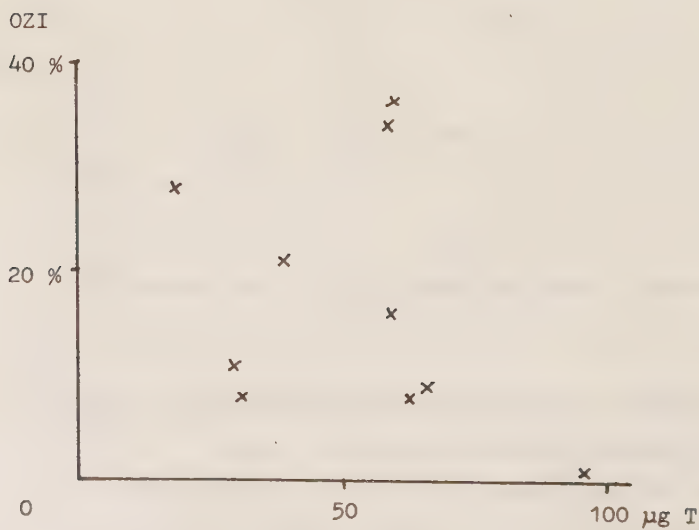


Abb.6 Korrelationsdiagramm von OZI und Testosteron bei alten unbehandelten Männern(Gruppe II)



Abb.7 Korrelationsdiagramm bei alten östrogenbehandelten Männern (Gruppe III)

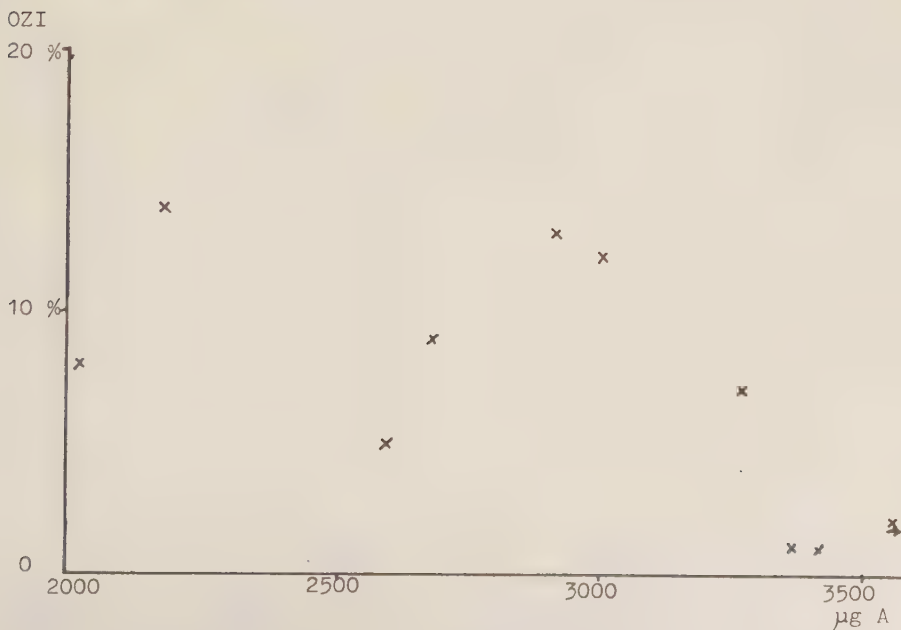


Abb.8 Korrelationsdiagramm von OZI und Androsteron bei Gruppe I

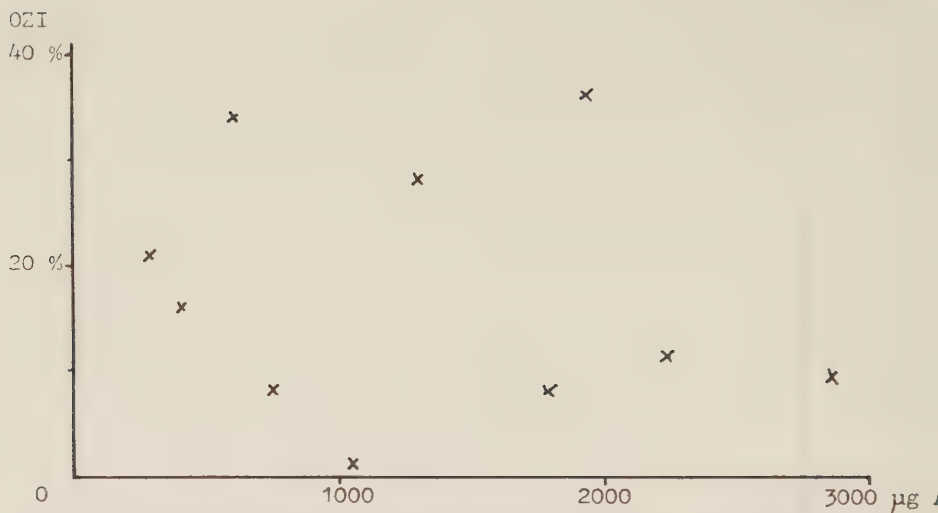


Abb. 9 Korrelationsdiagramm von OZI und Androsteron bei Gruppe II

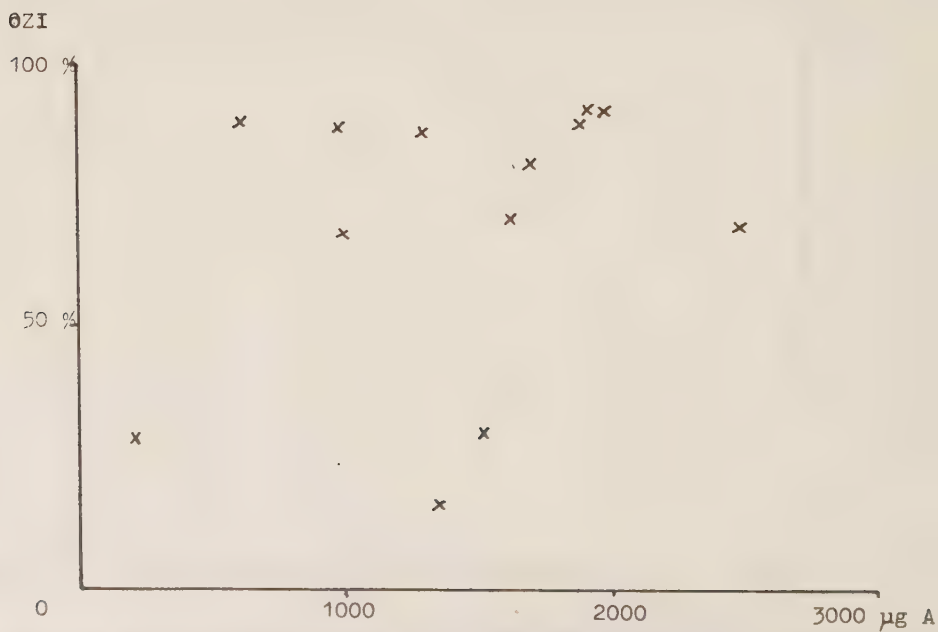


Abb. 10 Korrelationsdiagramm von OZI und Androsteron bei Gruppe III

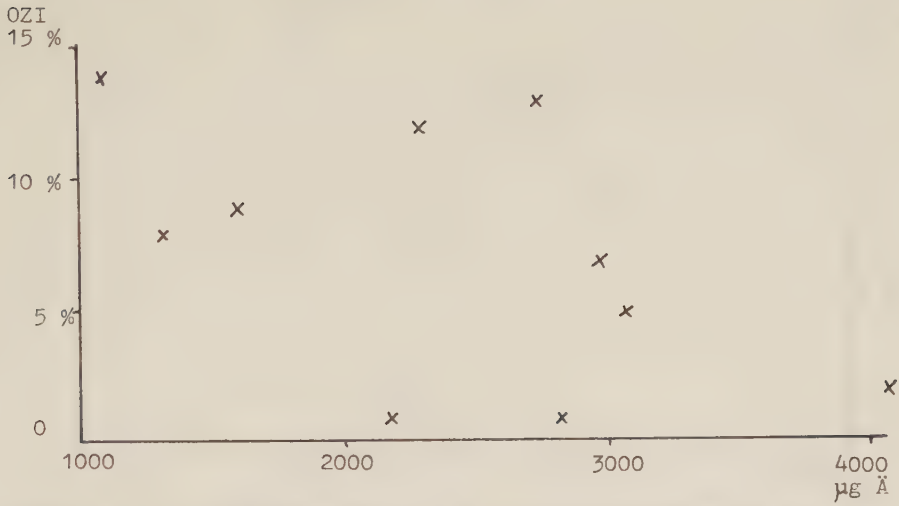


Abb.11 Korrelationsdiagramm von OZI und Aetiocholanolon bei Gruppe I

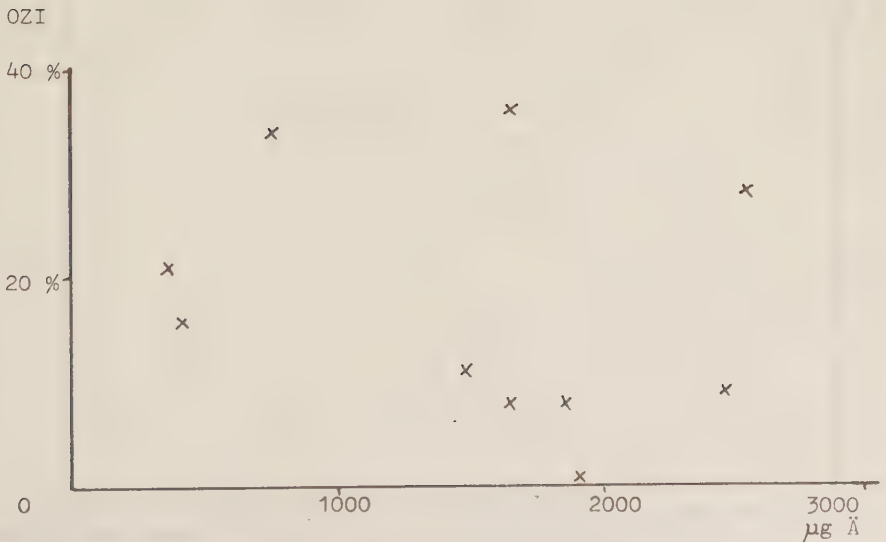


Abb.12 Korrelationsdiagramm von OZI und Aetiocholanolon bei Gruppe II

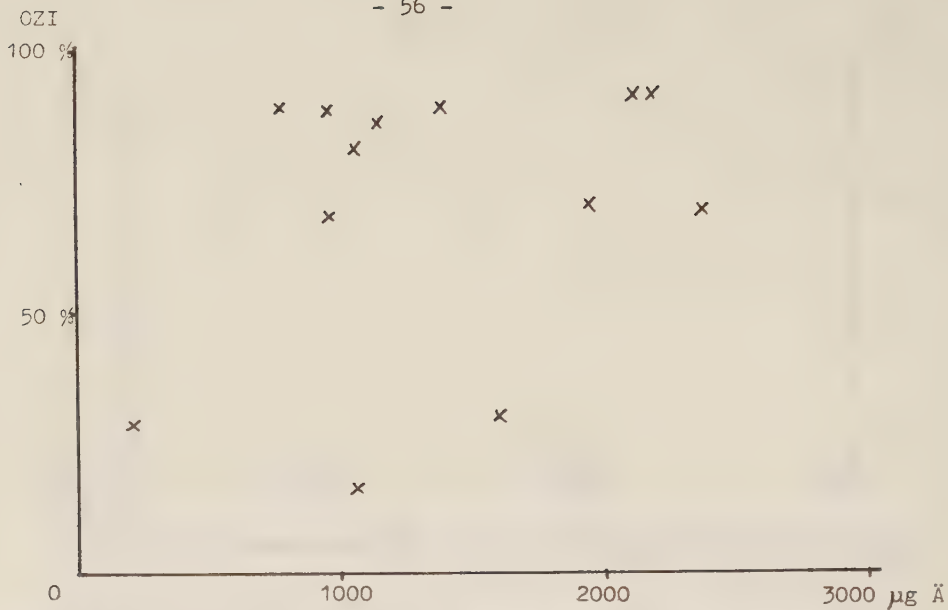


Abb.13 Korrelationsdiagramm von OZI und Aetiocholanolon bei Gruppe III

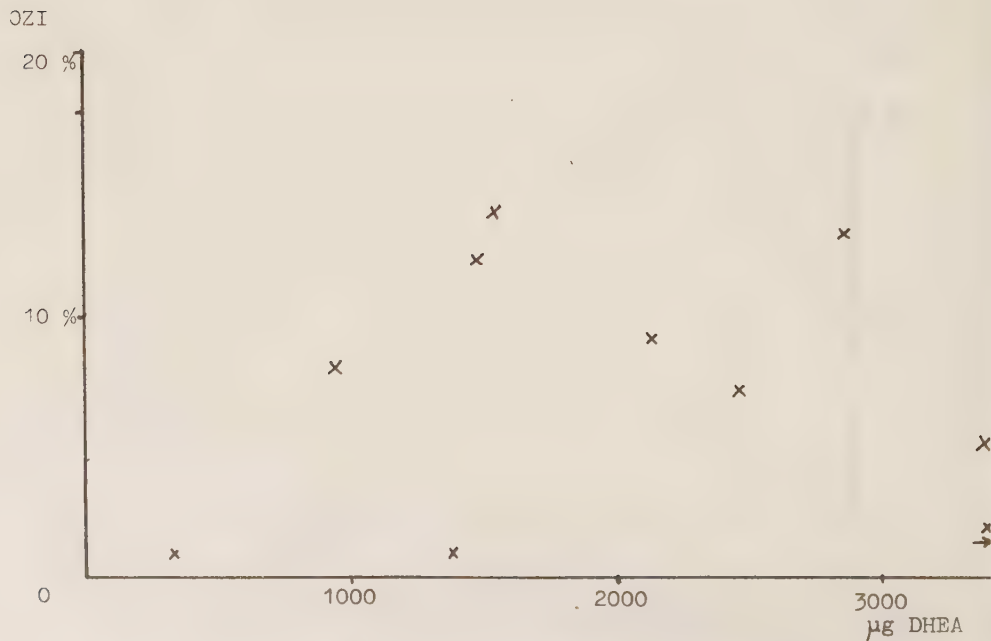


Abb.14 Korrelationsdiagramm von OZI und DHEA bei Gruppe I

OZI

- 57 -

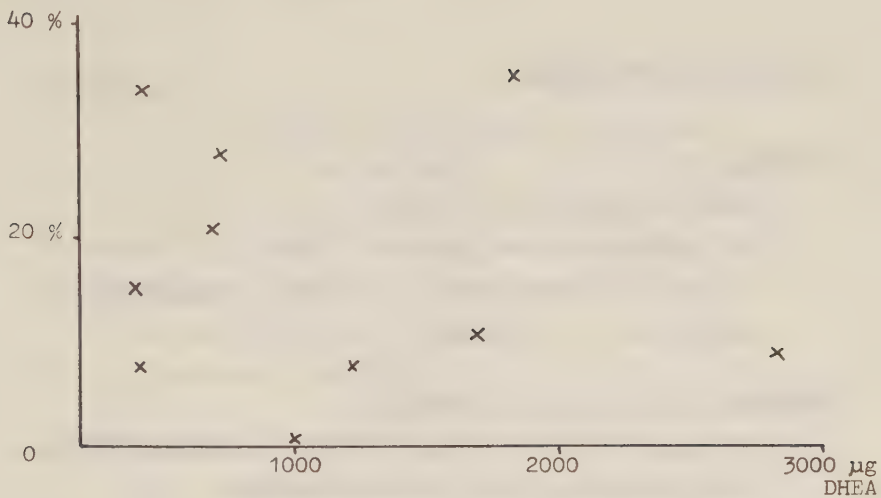


Abb. 15 Korrelationsdiagramm von OZI und DHEA bei Gruppe II

OZI

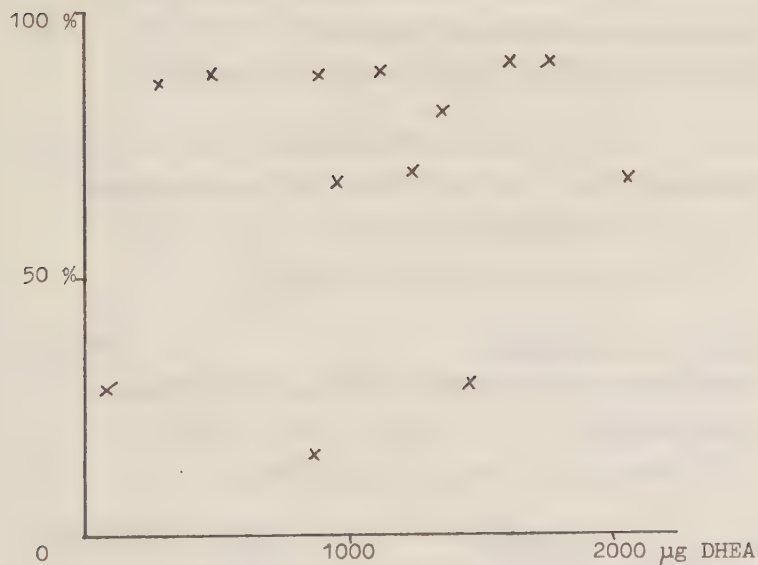


Abb. 16 Korrelationsdiagramm von OZI und DHEA bei Gruppe III

G. LITERATURVERZEICHNIS

BLEULER , M.

Endokrinologische Psychiatrie .

In : Psychiatrie der Gegenwart . Hrsg. H.W. GRUHLE ,

R. JUNG , W. MAYER-GROSS , M. MÜLLER . Teil I/1B

Berlin 1964 , p. 161-252

BUCHBERGER , H.-G. , M.A. BAUCHWITZ

Zytologische Untersuchungen über die hormonale Wirkung
in der Behandlung des Prostatakarzinoms.

In : Z. Urol. 56 (1963) , p. 411-420

CAMACHO , A.M. , C.J. MIGEON

Isolation , Identification and Quantitation of
Testosterone in the Urine of Normal Adults and in
Patients with Endocrine Disorders .

In : J.clin.Endocr. 23 (1963) , p. 301-305

CAROW , R.

Erfahrungen mit " ST 52 - ASTA " bei der Behandlung
des Prostatakarzinoms .

In : Z.Urol. 47 (1954) , p. 81-93

CARROLL , G. , R.V. BRENNAN

TACE in Prostatic Cancer : Clinical and Biochemical
Considerations .

In : J.Urol. 72 (1954) , p. 497-503

CARROLL , G. , R.V. BRENNAN

TACE in the Treatment of Carcinoma of the Prostate :
an 80 - Month Survey .

In : J.Urol. 80 (1958) , p. 155-157

DESBURG , D.

Alternation of Estrogen Therapy in Advanced
Carcinoma of the Prostate .

In : J.Urol. 83 (1960) , p. 463-467

DOCUMENTA GEIGY

Wissenschaftliche Tabellen

7. Auflage , Basel 1968

DRUCKREY , H. , N. BROCK

Zum Wirkungsmechanismus von Stilböstroldiphosphat
(HONVAN^R) beim Prostatakarzinom .

In : Münch.med.Wschr. 102 (1960) , p. 1626-1629

DRUCKREY , H. , N. BROCK

Zum Wirkungsmechanismus von HONVAN^R (Stilböstrol-
diphosphat beim Prostatakarzinom .

In : Münch.med.Wschr. 103 (1961) , p. 777-779

EMMETT , J.L. , L.F. GREENE , A. PAPANTONIOU

Endocrine Therapy in Carcinoma of the Prostate
Gland : 10 - Year Survival Studies .

In : J.Urol. 83 (1960) , p. 471-484

FEHER , T.

Some Aspects of the Determination of Individual
Urinary 17-Oxosteroids : Normal Excretion .

In : Clin.chim.Acta 14 (1966) , p. 91-98

FERGUSON , J.D.

Endocrine Control Therapy in Prostatic Cancer .

In : Brit.J.Urol. 30 (1958) , p. 397-406

FEUSTEL , A.

Vademecum der Urologie

Leipzig 1969

FISHMAN , W.H. , C.D. BONNER , F. HOMBURGER

Serum "Prostatic" Acid Phosphatase and Cancer
of the Prostate .

In : New Engl.J.Med. 255 (1956) , p. 925-933

FLOCKS , R.H.

The Use of Radioactive Isotopes in the Management
of Prostatic Cancer .

In : Life Sciences Monographs 1

Braunschweig 1971 , p. 125-140

FRANKS , L.M.

Some Comments on the Long-Term-Results of
Endocrine Treatment of Prostatic Cancer .

In : Brit.J.Urol. 30 (1958) , p. 383-388

GOTTHARDT , E. , U. LINSTRÖM

Cytologische Untersuchungen während der Hormon-
therapie des Prostatakarzinoms .

In : Chirurg 36 (1965) , p. 457-461

GRAYHACK , J.T.

zit. nach W.W. SCOTT , H.K. SCHIRMER :

Carcinoma of the Prostate .

In : Urology . Hrsg M.F. CAMPBELL , J.H. HARRISON ,
Vol.2 , Philadelphia 1970 , p. 1177

HUGGINS , C. , W.W. SCOTT , C.V. HODGES

Studies on Prostatic Cancer III : The Effects of
Fever , of Desoxycorticosterone and of Estrogen
on Clinical Patients with Metastatic Carcinoma
of the Prostate .

In : J.Urol. 46 (1941) , p. 997-1006

ISMAIL , A.A.A. , R.A. HARKNESS

A Method for the Estimation of Urinary Testosterone .

In : Biochem.J. 99 (1966) , p. 717-725

JEWETT , H.J. , R.W. BRIDGE , G.F. GRAY , W.M. SHELLEY

The Palpable Nodule of Prostatic Cancer
Results 15 Years after Radical Excision .

In : J.Amer.med.Ass. 203 (1968) , p. 403-406

KLOSTERHALFEN , H.

Endokrine Behandlung des Prostatakarzinoms
Verh.dtsch.Ges.Urol. , Berlin 1973 , p. 291-295

MARTIN , M.M. , B.L. HAMMANN

Patterns of Urinary Excretion of Steroids in
CUSHING's Syndrome .

In : J.clin.Endocr. 26 (1966) , p. 257-267

MARTZ , G.

Die hormonale Therapie maligner Tumoren .
Berlin 1968

MORER-FARGAS , F. , H. NOWAKOWSKI

Die Testosteronausscheidung im Harn bei
männlichen Individuen .

In : Acta endocr.(Kbh) 49 (1965) , p. 443-452

NESBIT , R.M. , W.C. BAUM

Endocrine Control of Prostatic Carcinoma .

In : J.Amer.med.Ass. 143 (1950) , p. 1317-1320

ORESTANO , F.

Oestrogenbehandlung des Prostatakarzinoms unter
laufender Kontrolle des Oberflächenzellindexes .

Act.Urol. 2 (1971) , p. 15-18

PANICUCCI , F.

Gas Chromatographic Determination of Plasma and
Urinary Androgens (Testosterone and 17-Ketosteroids)
in Normal Men .

In : Excerpta med.: International Congress Series
101 (1966) , p. 25-30

PAPANICOLAOU , G.N. , H.S. RIPLEY , E.SHORR

Suppressive Action of Testosterone Propionate on
Menstruation and its Effects on Vaginal Smears .

In : Endocrinology 24 (1939) , p. 339-346

PENZES , L. , P. MENZEL , G.W. OERTEL

Thin-Layer Chromatography of C₁₉-Steroid-2,4-
dinitrophenylhydrazones on Polyamide .

In : J.Chromatogr. 44 (1969) , p. 189-190

PETERSEN , P.

Psychische Oestrogenwirkungen bei Prostatakranken .

In : Dtsch.med.Wschr. 90 (1965) , p. 2309-2312

REIFFERSCHIED , M.

Chirurgie - Ein kurzgefaßtes Lehrbuch -
Stuttgart 1970

REINHARDT , F. , J. RAISP , W. ZIMMER

Einfluß der Oestrogentherapie auf den Urethral-
ausstrich des Mannes .

In : Klin.Wschr. 33 (1955) , p. 491-493

ROSNER , J.M. , N.F. CONTE , J.H. BRIGGS et al.

Determination of Urinary Testosterone by Chromato-
graphy and Colorimetry : Findings in Normal Subjects
and in Patients with Endocrine Diseases .

In : J.clin.Endocr. 25 (1965) , p. 95-100

SCHMIDT , H.

Testosteronausscheidung bei männlichen Personen
unter normalen und pathologischen Bedingungen .
Acta endocr.(Kbh), Suppl.128 , Acc.Vol.58 , 1968

SCHUBERT , K. , G. FRANKENBERG

Die Bestimmung von Testosteron und ⁴-Andro-
stendion(3,17) im Harn .

In : Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 336 (1964)
p. 91-95

STAUBITZ , W.J. , O.J. OBERKIRCHER , M.H. LENT

Clinical Results of the Treatment of Prostatic
Carcinoma over a Ten-Year-Period .

In : J.Urol. 72 (1954) , p. 939-945

TAMM , J. , H. SCHMIDT , Z. STARCEVIC , H. KLOSTERHALFEN

Urinary Excretion of Testosterone , 17-Ketosteroids
and Oestrogens in Male Patients Following Orchiectomy.
In : Excerpta med. : International Congress Series
101 (1966) , p. 77-80

TREIBER , L. , G.W. OERTEL

Zur Bestimmung von Ketosteroiden mit 2,4-Dinitro-
phenylhydrazin I) Beschreibung der Methode .
In : Z.klin.Chem. 5 (1967) , p. 83-86

TREIBER , L. , G.W. OERTEL

Bestimmung von Ketosteroiden mittels der
2,4-Dinitrophenylhydrazinreaktion .
13. Symposion d.Dtsch.Ges.Endokr. 2-4.3.1967 ,
Berlin 1968 , p. 287-290

TREIBER , L. , G.W. OERTEL

Estimation of Ketosteroids with 2,4-Dinitrophenyl-
hydrazine (Determination of Dehydroepiandrosterone ,
Androsterone and Etiocholanolone)
In : Clin.chim.Acta 17 (1967) , p. 81-86

UHLMANN , J.

Die moderne Therapie des Prostatakarzinoms .
In : Zbl.Chir. 82 (1957) , p. 911-918

VANDE WIELE , R.L. , P.C. Mc DONALD , E. GURPIDE , S. LIEBERMANN

Studies on the Secretion and Interconversion of the
Androgens .
In : Recent Progr.Hormone Res. 19 (1963) , p. 275-305

VAN DER MOLEN , H.J. , D. GROEN , A. PETERSE

Measurement of Testosterone in Plasma and Urine
Using Gas-Liquid Chromatography .

In : Excerpta med. : International Congress Series
101 (1966) , p. 1-10

VERMEULEN , A.

Urinary Excretion of Testosterone .

In : Excerpta med. : International Congress Series
101 (1966) , p. 71-76

VESTERGAARD , P. , E. RAABO , S. VEDSØ

Determination of Urinary Testosterone in Men ,
Women and Children .

In : Clin.chim.Acta 14 (1966) , p. 540-552

The VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL
RESEARCH GROUP

Carcinoma of the Prostate : Treatment Comparisons .

In : J.Urol. 98 (1967) , p. 516-522

WARLITZ , H.

Erfahrungen bei der Behandlung des Prostata-
karzinoms mit HONVAN^R .

In : Z. Urol. 52 (1959) , p. 622-629

WARNECKE , C.-E.

Erste Erfahrungen mit der oralen HONVAN^R-Therapie
des Prostatakarzinoms .

Medizinische 44 (1957) , p. 1625-1627

WHITE , J.W.

The Results of Double Castration in Hypertrophy
of the Prostate .

In : Ann.Surg. 22 (1895) , p. 1-80

ZINNER , G.

Gezielte , durch Zytodiagnostik kontrollierte
Hormontherapie beim Prostatakarzinom .

In : Wien.klin.Wschr. 73 (1961) , p. 334-337

Ich danke Herrn Prof.Dr.Rudolf HOHENFELLNER und Herrn Prof.Dr.Fausto ORESTANO für ihre Anregungen und die mir in der Urologischen Klinik (Dir.:Prof. Dr.R. HOHENFELLNER) zur Verfügung gestellten Arbeitsmöglichkeiten .

Herrn Diplom-Mathematiker Günter WETTER bin ich für seine unermüdliche Hilfe bei der statistischen Auswertung der Arbeit zu großem Dank verpflichtet .

Vor allem gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Karl Fritz STOCKAMP für die Überlassung des Themas , der Einführung in das Arbeitsgebiet und die stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 20.3.1950 wurde ich als ältestes Kind des Stellerrats
Werner F U N K und seiner Frau Erika, geb. Altes, in
Bad Kreuznach geboren. Vom 1.4.1956 bis 1.4.1960
besuchte ich die Evangelische Volksschule an der Ring-
straße und wechselte dann zum Staatlichen Gymnasium
Bad Kreuznach über, wo ich am 18.Juni 1968 das
Zeugnis der Reife erhielt.

Ab dem Wintersemester 1968 studierte ich an der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz das Fach Medizin.
Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am
1.10.1969, die ärztliche Vorprüfung am 30.3.71.
Nach 11 Semestern legte ich in Mainz die Ärztliche
Prüfung am 20.Juni 1974 ab.

Danach arbeitete ich von Juli bis Ende November in der
Chirurgischen Abteilung des St. Josefs-Krankenhauses
in Simmern/ Hunsrück. Seit Mitte Dezember bin ich in
der Flughafenklinik in Frankfurt als Medizinalassistent
tätig.

Am 30.November 1974 heiratete ich die Krankenschwester
Ok Hi Park.

